

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. September 2003 (18.09.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/076631 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 15/63,
C07K 14/47, 16/18, C12Q 1/68, G01N 33/53, A61K
39/395, 48/00, A61P 35/00

Platz 1, 55116 Mainz (DE). TÜRECI, Özlem [DE/DE];
Philipp von Zabern Platz 1, 55116 Mainz (DE).
KOSŁOWSKI, Michael [DE/DE]; Rodderweg 24,
50999 Köln (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02556

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. März 2003 (12.03.2003)

(74) Anwälte: VOSSIUS, Volker usw.; Geibelstrasse 6, 81679
München (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 11 088.3 13. März 2002 (13.03.2002) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: SAHIN, Ugur [TR/DE]; Philipp von Zabern

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: GENETIC PRODUCTS DIFFERENTIALLY EXPRESSED IN TUMORS AND USE THEREOF

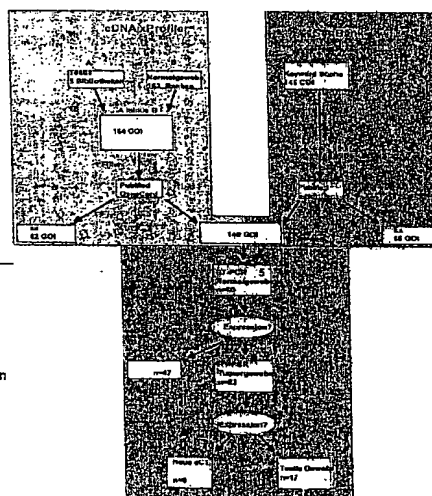
(54) Bezeichnung: DIFFERENTIELL IN TUMOREN EXPRIMIERTE GENPRODUKTE UND DEREN VERWENDUNG

IN SILICO

- Identifikation von testis-spezifischen
Antigenen im gesamten öffentlich
zugänglichen Pool von Voll-Länge
Genen

WET BENCH

- 2 -Validierung der Testis-Spezifität
- 3 - Analyse testis-spezifischer Gene in
Tumoren



- 1 IDENTIFICATION OF TESTIS-SPECIFIC ANTIGENS IN THE ENTIRE
POOL OF FULL-LENGTH GENES, WHICH IS ACCESSIBLE TO THE
PUBLIC
- 2 VALIDATION OF THE TESTIS SPECIFICITY
- 3 ANALYSIS OF TESTIS-SPECIFIC GENES IN TUMORS
- 4 KEYWORD SEARCH 146 GOI
- 5 RT-PCR NORMAL TISSUE N=70
- 6 YES
- 7 NO
- 8 RT-PCR TUMOR TISSUE N=23
- 9 NEW ECT N=8
- 10 TESTIS TISSUE N=17

(57) Abstract: The invention relates to
the identification of genetic products that
are expressed in association with a tumor
and the nucleic acid coding therefor.
The invention relates to the therapy and
diagnosis of diseases in which said genetic
products that are expressed in association
with a tumor are expressed in an aberrant
manner. The invention also relates to
proteins, polypeptides, and peptides which
are expressed in association with a tumor
and the nucleic acids coding therefor.

(57) Zusammenfassung: Erfindungs-
gemäss wurden Tumor-assoziert
exprimierte Genprodukte und die dafür
kodierenden Nukleinsäuren identifiziert.
Die vorliegende Erfindung betrifft die
Therapie und Diagnose von Erkrankungen,
bei denen diese Tumor-assoziert
exprimierten Genprodukte aberrant
exprimiert werden. Des weiteren betrifft
die Erfindung Proteine, Polypeptide und
Peptide, die Tumor-assoziert exprimiert
werden und die dafür kodierenden
Nukleinsäuren.

WO 03/076631 A2



(84) **Bestimmungsstaaten** (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Differentiell in Tumoren exprimierte Genprodukte und deren Verwendung

Trotz interdisziplinärer Ansätze und Ausreizung klassischer Therapiemodalitäten gehören Krebserkrankungen weiterhin zu den führenden Todesursachen. Neuere therapeutische Konzepte zielen darauf ab, das patienteneigene Immunsystem durch Einsatz von rekombinanten Tumorstoffen und anderen spezifischen Maßnahmen wie Antikörpertherapie in das therapeutische Gesamtkonzept mit einzubeziehen. Voraussetzung für den Erfolg einer solchen Strategie ist die Erkennung von Tumor-spezifischen oder Tumor-assoziierten Antigenen bzw. Epitopen durch das Immunsystem des Patienten, dessen Effektorfunktionen interventionell verstärkt werden sollen. Tumorzellen unterscheiden sich biologisch wesentlich von ihren nichtmalignen Ursprungszellen. Diese Differenzen sind durch während der Tumorentwicklung erworbene genetische Veränderungen bedingt und führen u.a. auch zur der Bildung qualitativ oder quantitativ veränderter molekularer Strukturen in den Krebszellen. Werden solche Tumor-assoziierten Strukturen vom spezifischen Immunsystem des tumortragenden Wirtes erkannt, spricht man von tumor-assoziierten Antigenen. An der spezifischen Erkennung von tumor-assoziierten Antigenen sind zelluläre und humorale Mechanismen beteiligt, die zwei miteinander funktionell vernetzte Einheiten darstellen: $CD4^+$ und $CD8^+$ T-Lymphozyten erkennen prozessierte Antigene, die auf den Molekülen der MHC- (Major Histocompatibility complex = HistokompatibilitätsAntigene) Klassen II bzw. I präsentiert werden, während B-Lymphozyten zirkulierende Antikörpermoleküle produzieren, die direkt an unprozessierte Antigene binden. Die potentielle klinisch-therapeutische Bedeutung von tumor-assoziierten Antigenen ergibt sich aus der Tatsache, dass die Erkennung von Antigenen auf neoplastischen Zellen durch das Immunsystem zur Initiierung von cytotoxischen Effektormechanismen führt und bei Vorhandensein von T-Helferzellen die Elimination der Krebszellen bewirken kann (Pardoll, *Nat. Med.* 4:525-31, 1998). Entsprechend ist es eine zentrale Zielsetzung der Tumorummunologie, diese Strukturen molekular zu definieren. Die molekulare Natur dieser Antigene blieb lange enigmatisch. Erst als entsprechende Klonierungstechniken entwickelt wurden, gelang es, durch Analyse der Zielstrukturen von cytotoxischen T-Lymphozyten (CTL) (van der Bruggen et al., *Science* 254:1643-7, 1991) bzw. mit zirkulierenden Autoantikörpern (Sahin et al., *Curr. Opin. Immunol.* 9:709-16, 1997) als Sonden cDNA-Expressionbanken von Tumoren systematisch auf tumor-assoziierte Antigene zu screenen. Hierzu wurden cDNA-Expressionsbanken aus frischem Tumorgewebe hergestellt und in geeigneten Systemen als Proteine rekombinant exprimiert. Aus Patienten isolierte Immuneffektoren, nämlich CTL-Klone mit Tumor-

spezifischem Lysemuster, oder zirkulierende Autoantikörper wurden genutzt, um die respektiven Antigene zu klonieren.

Durch diese Ansätze sind in den letzten Jahren eine Vielzahl von Antigenen in verschiedenen Neoplasien definiert worden. Von großem Interesse ist dabei die Klasse der Cancer/Testis-

5 Antigene (CTA). CTA und sie kodierende Gene (Cancer/Testis-Gene oder CTG) sind durch ihr charakteristisches Expressionsmuster definiert [Tureci et al, *Mol Med Today*. 3:342-9, 1997]. Sie finden sich nicht in Normalgeweben bis auf Testis bzw. Keimzellen, werden jedoch in einer Reihe von humanen Malignomen exprimiert und zwar nicht tumortypspezifisch, sondern mit unterschiedlicher Häufigkeit in Tumorentitäten ganz unterschiedlicher Herkunft (Chen & Old, *Cancer J. Sci. Am.* 5:16-7, 1999). Auch
10 Serumreaktivitäten gegen CTA finden sich nicht in gesunden Kontrollen, sondern lediglich in Tumorpatienten. Insbesondere aufgrund ihrer Gewebeverteilung ist diese Antigenklasse von besonderem Wert für immuntherapeutische Vorhaben und wird in derzeit laufenden klinischen Patientenstudien getestet (Marchand et al., *Int. J. Cancer* 80:219-30, 1999; Knuth
15 et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 46: S46-51, 2000).

Allerdings nutzen die oben dargestellten klassischen Verfahren zur Antigenidentifizierung Immuneffektoren (zirkulierende Autoantikörper oder CTL-Klone) aus Patienten mit in der Regel bereits fortgeschrittenem Krebs als Sonden. Aus einer Reihe von Daten geht hervor, dass Tumoren z.B. zur Tolerisierung und Anergisierung von T-Zellen führen können und
20 gerade im Verlauf der Erkrankung diejenigen Spezifitäten aus dem Immuneffektorenrepertoire verloren gehen, die eine effektive Immunerkennung bewirken könnten. Aus laufenden Patientenstudien hat sich noch kein gesicherter Beweis für eine tatsächliche Wirkung der bisher entdeckten und genutzten tumor-assoziierten Antigene ergeben. Entsprechend kann nicht ausgeschlossen werden, dass spontane Immunantworten
25 evozierende Proteine die falschen Zielstrukturen sind.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Erfindung Zielstrukturen für eine Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen bereitzustellen.

30 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch den Gegenstand der Patentansprüche gelöst.

Erfindungsgemäß wurde eine Strategie für eine Identifizierung und Bereitstellung Tumor-assoziiert exprimierter Antigene und der dafür kodierenden Nukleinsäuren verfolgt. Diese Strategie beruht auf der Tatsache, dass eigentlich Testis- und damit Keimzell-spezifische

Gene, die normalerweise in adulten Geweben silent sind, in Tumorzellen ekto und unerlaubt reaktiviert werden. Durch Datamining wird zunächst eine möglichst komplette Liste aller bekannten Testis-spezifischen Gene aufgestellt und diese sodann durch Expressionsanalysen mittels spezifischer RT-PCR auf ihre aberrante Aktivierung in Tumoren evaluiert.

- 5 Datamining ist ein bekanntes Verfahren zur Identifizierung von Tumor-assoziierten Genen. Bei den herkömmlichen Strategien werden allerdings in der Regel Transkriptomte von Normalgewebesbanken elektronisch von Tumorgewebsbanken subtrahiert unter der Annahme, dass die verbleibenden Gene Tumor-spezifisch sind (Schmitt et al., *Nucleic Acids Res.* 27:4251-60, 1999; Vasmatazis et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 95:300-4, 1998. Scheurle et
10 al., *Cancer Res.* 60:4037-43, 2000).

Das erfindungsgemäße Konzept, das sich als viel erfolgreicher erwiesen hat, beruht jedoch darauf, Datamining zur elektronischen Extraktion aller Testis-spezifischer Gene zu nutzen und diese sodann auf ektope Expression in Tumoren zu evaluieren.

- 15 Somit betrifft die Erfindung in einem Aspekt eine Strategie zur Identifizierung von differentiell in Tumoren exprimierten Genen. Diese kombiniert Datamining von öffentlichen Sequenzbanken ("*in silico*") mit darauffolgenden evaluierenden labor-experimentellen ("*wet bench*") Untersuchungen.

- 20 Eine kombinierte Strategie basierend auf zwei unterschiedlichen bioinformatischen Skripten ermöglichte erfindungsgemäß die Identifizierung neuer Mitglieder der Cancer/Testis (CT) Genklasse. Diese sind bisher als rein Testis-, Keimzell-, oder Spermien-spezifisch eingestuft worden. Die Erkenntnis, dass diese Gene aberrant in Tumorzellen aktiviert werden, erlaubt, ihnen eine substantiell neue Qualität mit funktionellen Implikationen zuzuordnen. Die
25 Identifizierung und Bereitstellung dieser tumor-assoziierten Gene und der dadurch kodierten Genprodukte erfolgte erfindungsgemäß unabhängig von einer immunogenen Wirkung.

- Die erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene weisen eine Aminosäuresequenz auf, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe
30 ausgewählt ist, bestehend aus (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70, 74, 85-88 einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist, (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert, (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und (d)

einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist. In einer bevorzugten Ausführungsform weist ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen eine Aminosäuresequenz auf, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70, 74, 85-88 ausgewählt ist. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfasst ein erfindungsgemäß identifiziertes tumor-assoziiertes Antigen eine Aminosäuresequenz, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 6-13, 14-18, 22-24, 30, 34-36, 38, 41, 58-61, 64, 65, 71, 75, 80-84, 89-100 einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein die Verwendung von erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigenen oder von Teilen davon, von dafür kodierenden Nukleinsäuren oder von Nukleinsäuren, die gegen die kodierenden Nukleinsäuren gerichtet sind oder von Antikörpern, die gegen die erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene oder Teile davon gerichtet sind, für die Therapie und Diagnose. Diese Nutzung kann einzelne, aber auch Kombinationen von mehreren dieser Antigene, funktionalen Fragmente, Nukleinsäuren, Antikörper etc betreffen, in einer Ausführungsform auch in Kombination mit anderen tumor-assoziierten Genen und Antigenen für eine Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle.

Bevorzugte Erkrankungen für eine Therapie und/oder Diagnose sind solche, bei denen eine selektive Expression oder abnormale Expression von einem oder mehreren der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigenen vorliegt.

Die Erfindung betrifft auch Nukleinsäuren und Genprodukte, die tumorzellassoziiert exprimiert werden und die durch verändertes Spleißen (Spleißvarianten) bekannter Gene bzw. durch veränderte Translation unter Nutzung alternativer offener Leserahmen entstehen. Diese Nukleinsäuren umfassen die Sequenzen gemäß (SEQ ID NO:2-5, 20, 21, 31-33, 54-57, 85-88) des Sequenzprotokolls. Ferner umfassen die Genprodukte Sequenzen gemäß (SEQ ID NO:7-13, 23, 24, 34-36, 58-61, 89-100) des Sequenzprotokolls. Die erfindungsgemäßen Spleißvarianten sind erfindungsgemäß als Targets für die Diagnostik und Therapie von Tumorerkrankungen verwendbar.

Für die Entstehung von Spleißvarianten können verschiedenste Mechanismen ursächlich sein, beispielsweise

- die Nutzung variabler Transkriptionsinitiationsstellen

- die Nutzung zusätzlicher Exons
 - vollständiges oder unvollständiges Aus Spleißen von einzelnen oder mehreren Exons,
 - über Mutation veränderte Spleißregulatorsequenzen (Deletion bzw. Schaffung neuer Donor/Acceptorsequenzen),
- 5 - die unvollständige Elimination von Intronsequenzen.

Das veränderte Spleißen eines Gens führt zu einer veränderten Transkriptsequenz (Spleißvariante). Wird eine Spleißvariante im Bereich ihrer veränderten Sequenz translatiert, resultiert ein verändertes Protein, welches sich von dem ursprünglichen in Struktur und

10 Funktion deutlich unterscheiden kann. Bei tumorassoziierten Spleißvarianten können tumorassoziierte Transkripte und tumorassoziierte Proteine/Antigene entstehen. Diese können als molekulare Marker sowohl zum Nachweis von Tumorzellen als auch zum therapeutischen Targeting von Tumoren genutzt werden. Die Detektion von Tumorzellen z.B. im Blut, Serum, Knochenmark, Sputum, Bronchial-Lavage, Körpersekreten und Gewebsbiopsien kann

15 erfindungsgemäß z.B. nach Extraktion von Nukleinsäuren durch PCR-Amplifikation mit Spleißvariantenspezifischen Oligonukleotiden erfolgen. Zum Nachweis eignen sich erfindungsgemäß alle Sequenz-abhängigen Detektionssysteme. Neben der PCR sind diese z.B. Genchip-/Microarraysysteme, Northern-Blot, RNase protection assays (RDA) und andere. Allen Detektionssystemen ist gemeinsam, dass die Detektion auf einer spezifischen

20 Hybridisierung mit mindestens einer Spleißvarianten-spezifischen Nukleinsäuresequenz basiert. Die Detektion von Tumorzellen kann jedoch auch erfindungsgemäß durch Antikörper erfolgen, die ein durch die Spleißvariante kodiertes spezifisches Epitop erkennen. Für die Herstellung der Antikörper können Peptide zur Immunisierung verwendet werden, die für diese Spleißvariante spezifisch sind. Für die Immunisierung eignen sich besonders die

25 Aminosäuren, die deutliche Epitopunterschiede zu der Variante(n) des Genprodukts aufweisen, welche(s) bevorzugt in gesunden Zellen gebildet wird. Der Nachweis der Tumorzellen mit Antikörper kann dabei an einer vom Patienten isolierten Probe oder als Imaging mit intravenös applizierten Antikörpern erfolgen. Neben der diagnostischen Nutzbarkeit stellen Spleißvarianten, die neue oder veränderte Epitope aufweisen, attraktive

30 Targets für die Immuntherapie dar. Die erfindungsgemäßen Epitope können zum Targeting von therapeutisch wirksamen monoklonalen Antikörpern oder T-Lymphozyten genutzt werden. Bei der passiven Immuntherapie werden hierbei Antikörper oder T-Lymphozyten adoptiv transferiert, die Spleißvarianten-spezifische Epitope erkennen. Die Generierung von Antikörpern kann wie bei anderen Antigenen auch unter Nutzung von Standardtechnologien

(Immunisierung von Tieren, Panningstrategien zur Isolation von rekombinanten Antikörpern) unter Nutzung von Polypeptiden, die diese Epitope beinhalten, erfolgen. Alternativ können zur Immunisierung Nukleinsäuren genutzt werden, die für Oligo- oder Polypeptide kodieren, die diese Epitope beinhalten. Verschiedene Techniken zur in vitro oder in vivo Generierung von epitopspezifischen T-Lymphozyten sind bekannt und ausführlich beschrieben z.B. (Kessler JH, et al. 2001, Sahin et al., 1997) und basieren ebenfalls auf der Nutzung von Oligo- oder Polypeptide, die die Spleißvarianten-spezifischen Epitope beinhalten oder Nukleinsäuren, die für diese kodieren. Oligo-oder Polypeptiden, die die Spleißvarianten-spezifischen Epitope beinhalten oder Nukleinsäuren, die für diese Polypeptide kodieren sind auch für die Nutzung als pharmazeutisch wirksame Substanzen bei der aktiven Immuntherapie (Vakzinierung, Vakzintherapie) verwendbar.

In einem Aspekt betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend ein Mittel, das das erfindungsgemäß identifizierte Tumor-assoziierte Antigen erkennt und vorzugsweise selektiv für Zellen ist, die eine Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens aufweisen. Das Mittel kann in bestimmten Ausführungsformen die Induktion des Zelltods, die Reduktion des Zellwachstums, die Schädigung der Zellmembran oder die Sekretion von Zytokinen bewirken und weist vorzugsweise eine tumorhemmende Aktivität auf. In einer Ausführungsform ist das Mittel eine Antisense-Nukleinsäure, die selektiv mit der Nukleinsäure hybridisiert, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert. In einer weiteren Ausführungsform ist das Mittel ein Antikörper, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet, insbesondere ein komplementaktivierter Antikörper, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet. In einer weiteren Ausführungsform umfasst das Mittel mehrere Mittel, die jeweils selektiv verschiedene Tumor-assoziierte Antigene erkennen, wobei mindestens eines der Tumor-assoziierten Antigene ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen ist. Die Erkennung muss nicht direkt mit einer Hemmung von Aktivität oder Expression des Antigens einhergehen. In diesem Aspekt der Erfindung dient das selektiv auf Tumoren beschränkte Antigen vorzugsweise als Markierung zur Rekrutierung von Effektormechanismen an diesen spezifischen Ort. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Mittel ein cytotoxischer T-Lymphozyt, der das Antigen auf einem HLA-Molekül erkennt und die derartig markierte Zelle lysiert. In einer weiteren Ausführungsform ist das Mittel ein Antikörper, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet und somit natürliche oder artifizielle Effektormechanismen zu dieser Zelle rekrutiert. In einer weiteren Ausführungsform ist das

Mittel ein T-Helfer-Lymphozyt, der Effektorfunktionen von anderen Zellen, die spezifisch dieses Antigen erkennen, stärkt.

In einem Aspekt betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend
5 ein Mittel, das die Expression oder Aktivität eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-
assoziierten Antigens hemmt. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Mittel eine
Antisense-Nukleinsäure, die selektiv mit der Nukleinsäure hybridisiert, die für das Tumor-
assoziierte Antigen kodiert. In einer weiteren Ausführungsform ist das Mittel ein Antikörper,
10 der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet. In einer weiteren Ausführungsform
umfasst das Mittel mehrere Mittel, die jeweils selektiv die Expression oder Aktivität
verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene hemmen, wobei mindestens eines der Tumor-
assoziierten Antigene ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen ist.

Des weiteren betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Mittel
15 umfasst, das bei einer Verabreichung selektiv die Menge an Komplexen zwischen einem
HLA-Molekül und einem Peptidepitop aus dem erfindungsgemäß identifizierten Tumor-
assoziierten Antigen erhöht. Das Mittel umfasst in einer Ausführungsform einen oder mehrere
Bestandteile, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus (i) dem Tumor-assoziierten
Antigen oder einem Teil davon, (ii) einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen
20 oder einen Teil davon kodiert, (iii) einer Wirtszelle, die das Tumor-assoziierte Antigen oder
einen Teil davon exprimiert, und (iv) isolierten Komplexen zwischen Peptidepitopen aus dem
Tumor-assoziierten Antigen und einem MHC-Molekül. In einer Ausführungsform umfasst
das Mittel mehrere Mittel, die jeweils selektiv die Menge an Komplexen zwischen MHC-
Molekülen und Peptidepitopen verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene erhöhen, wobei
25 mindestens eines der Tumor-assoziierten Antigene ein erfindungsgemäß identifiziertes
Tumor-assoziiertes Antigen ist.

Des weiteren betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die einen oder
mehrer Bestandteile umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus (i) einem
30 erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon, (ii) einer
Nukleinsäure, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder
einen Teil davon kodiert, (iii) einem Antikörper, der an ein erfindungsgemäß identifiziertes
Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon bindet, (iv) einer Antisense-Nukleinsäure,
die spezifisch mit einer Nukleinsäure, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-

assoziiertes Antigen kodiert, hybridisiert, (v) einer Wirtszelle, die ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon exprimiert, und (vi) isolierten Komplexen zwischen einem erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem HLA-Molekül.

5

Eine Nukleinsäure, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon kodiert, kann in der pharmazeutische Zusammensetzung in einem Expressionsvektor vorliegen und funktionell mit einem Promotor verbunden sein.

10 Eine in einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltene Wirtszelle kann das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon sekretieren, auf der Oberfläche exprimieren oder kann zusätzlich ein HLA-Molekül exprimieren, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet. In einer Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle das HLA-Molekül endogen. In einer weiteren Ausführungsform exprimiert die
15 Wirtszelle das HLA-Molekül und/oder das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon rekombinant. Vorzugsweise ist die Wirtszelle nicht-proliferativ. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle, insbesondere eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder ein Makrophage.

20 Ein in einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltener Antikörper kann ein monoklonaler Antikörper sein. In weiteren Ausführungsformen ist der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper, ein Fragment eines natürlichen Antikörpers, oder ein synthetischer Antikörper, die durch kombinatorische Techniken hergestellt werden können. Der Antikörper kann mit einem therapeutisch oder diagnostisch nützlichen Mittel
25 gekoppelt sein.

Eine in einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltene Antisense-Nukleinsäure kann eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 und 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das erfindungsgemäß
30 identifizierte Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfassen.

In weiteren Ausführungsformen bindet ein durch eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung entweder direkt oder durch die Expression einer Nukleinsäure bereitgestelltes Tumor-assoziiertes Antigen oder ein Teil davon an MHC-Moleküle auf der

Oberfläche von Zellen, wobei die Bindung vorzugsweise eine cytolytische Reaktion hervorruft und/oder eine Cytokinausschüttung induziert.

5 Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder ein Adjuvans umfassen. Das Adjuvans kann aus Saponin, GM-CSF, CpG-Nukleotiden, RNA, einem Zytokin oder einem Chemokin ausgewählt sein. Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung wird vorzugsweise zur Behandlung einer Erkrankung eingesetzt, die sich durch die selektive Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Erkrankung Krebs.

10 Des weiteren betrifft die Erfindung Verfahren zur Behandlung oder Diagnose einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines oder mehrerer Tumor-assoziierten Antigene auszeichnet. In einer Ausführungsform umfasst die Behandlung die Verabreichung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung.

In einem Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Diagnose einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet. Das Verfahren umfasst den Nachweis (i) einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon und/oder (ii) den Nachweis des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, und/oder (iii) den Nachweis eines Antikörpers gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon und/oder (iv) den Nachweis von cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon spezifisch sind in einer aus einem Patienten isolierten biologischen Probe. In bestimmten Ausführungsformen umfasst der Nachweis (i) die Kontaktierung der biologischen Probe mit einem Mittel, das spezifisch an die Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder den Teil davon, an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon, an den Antikörper oder an cytotoxische oder Helfer-T-Lymphozyten, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder Teile davon spezifisch sind, bindet und (ii) den Nachweis der Komplexbildung zwischen dem Mittel und der Nukleinsäure oder dem Teil davon, dem Tumor-assoziierten Antigen oder dem Teil davon, dem - Antikörper oder den cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten. In einer Ausführungsform zeichnet sich die Erkrankung durch die Expression oder abnormale Expression mehrerer verschiedener Tumor-assoziierten Antigene aus und der Nachweis

umfasst einen Nachweis mehrerer Nukleinsäuren, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assozierten Antigene kodieren, oder von Teilen davon, den Nachweis der mehreren verschiedenen Tumor-assozierten Antigene oder von Teilen davon, den Nachweis mehrerer Antikörper, die an die mehreren verschiedenen Tumor-assozierten Antigene oder an Teile davon binden oder den Nachweis mehrerer cytotoxischer oder Helfer-T-Lymphozyten, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assozierten Antigene spezifisch sind. In einer weiteren Ausführungsform wird die isolierte biologische Probe aus dem Patienten mit einer vergleichbaren normalen biologischen Probe verglichen.

10 In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Bestimmung der Regression, des Verlaufs oder des Ausbruchs einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assozierten Antigens auszeichnet, umfassend die Überwachung einer Probe aus einem Patienten, der die Erkrankung aufweist oder in Verdacht steht, an der Erkrankung zu erkranken in Bezug auf
15 einen oder mehrere Parameter, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus (i) der Menge der Nukleinsäure, die für das Tumor-assozierte Antigen kodiert, oder eines Teil davon, (ii) der Menge des Tumor-assozierten Antigens oder eines Teils davon, (iii) der Menge an Antikörpern, die an das Tumor-assozierte Antigen oder einen Teil davon binden, und (iv) der Menge an cytolytischen T-Zellen oder Helfer-T-Zellen, die für einen Komplex
20 zwischen dem Tumor-assozierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind. Vorzugsweise umfasst das Verfahren die Bestimmung des oder der Parameter zu einem ersten Zeitpunkt in einer ersten Probe und zu einem zweiten Zeitpunkt in einer weiteren Probe, wobei durch einen Vergleich der beiden Proben der Verlauf der Erkrankung ermittelt wird. In bestimmten Ausführungsformen zeichnet sich die Erkrankung durch die
25 Expression oder abnormale Expression mehrerer verschiedener Tumor-assoziierter Antigene aus und die Überwachung umfasst eine Überwachung (i) der Menge mehrerer Nukleinsäuren, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assozierten Antigene kodieren, oder von Teilen davon und/oder (ii) der Menge der mehreren verschiedenen Tumor-assozierten Antigene oder von Teilen davon und/oder (iii) der Menge mehrerer Antikörper, die an die mehreren
30 verschiedenen Tumor-assozierten Antigene oder an Teile davon binden, und/oder (iv) der Menge mehrerer cytolytischer T-Zellen oder Helfer-T-Zellen, die für Komplexe zwischen den mehreren verschiedenen Tumor-assozierten Antigenen oder von Teilen davon und MHC-Molekülen spezifisch sind.

Ein Nachweis einer Nukleinsäure oder eines Teils davon oder eine Überwachung der Menge einer Nukleinsäure oder eines Teils davon kann erfindungsgemäß mit einer Polynukleotid-Sonde erfolgen, die spezifisch mit der Nukleinsäure oder dem Teil davon hybridisiert oder kann durch selektive Amplifikation der Nukleinsäure oder des Teils davon erfolgen. In einer Ausführungsform umfasst die Polynukleotid-Sonde eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 und 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure.

In bestimmten Ausführungsformen liegt das nachzuweisende Tumor-assoziierte Antigen oder der Teil davon intrazellulär oder auf der Zelloberfläche vor. Ein Nachweis eines Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon oder eine Überwachung der Menge eines Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon kann erfindungsgemäß mit einem Antikörper erfolgen, der spezifisch an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet.

In weiteren Ausführungsformen liegt das nachzuweisende Tumor-assoziierte Antigen oder der Teil davon in einem Komplex mit einem MHC-Molekül, insbesondere einem HLA-Molekül vor.

Ein Nachweis eines Antikörpers oder die Überwachung der Menge an Antikörpern kann erfindungsgemäß mit einem Protein oder Peptid erfolgen, das spezifisch an den Antikörper bindet.

Ein Nachweis von cytolytischen T-Zellen oder Helfer-T-Zellen oder die Überwachung der Menge an cytolytischen T-Zellen oder Helfer-T-Zellen, die für Komplexe zwischen einem Antigen oder einem Teil davon und MHC-Molekülen spezifisch sind, kann erfindungsgemäß mit einer Zelle erfolgen, die den Komplex zwischen dem Antigen oder dem Teil davon und einem MHC-Molekül präsentiert.

Die für einen Nachweis oder für eine Überwachung verwendete Polynukleotid-Sonde, der Antikörper, das Protein oder Peptid oder die Zelle sind vorzugsweise nachweisbar markiert. In bestimmten Ausführungsformen ist der nachweisbare Marker ein radioaktiver Marker oder ein Enzymmarker. Der Nachweis von T-Lymphozyten kann zusätzlich erfolgen durch Nachweis ihrer Proliferation, ihrer Zytokinproduktion, sowie ihrer cytotoxischen Aktivität, die ausgelöst wird durch die spezifische Stimulation mit dem Komplex aus MHC und tumor-

assoziertem Antigen oder Teilen davon. Der Nachweis von T-Lymphozyten kann ferner erfolgen durch ein rekombinantes MHC-Molekül oder auch ein Komplex aus mehreren MHC-Molekülen, die beladen sind mit dem jeweiligen immunogenen Fragment aus einem oder mehreren der tumorassoziierten Antigene und durch Kontaktierung des spezifischen T-Zell-Rezeptors die spezifischen T-Lymphozyten identifizieren können.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung, Diagnose oder Überwachung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend die Verabreichung eines Antikörpers, der an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon bindet und mit einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel gekoppelt ist. Der Antikörper kann ein monoklonaler Antikörper sein. In weiteren Ausführungsformen ist der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines natürlichen Antikörpers.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend (i) die Entfernung einer Probe mit immunreaktiver Zellen aus dem Patienten, (ii) die Kontaktierung der Probe mit einer Wirtszelle, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimiert, unter Bedingungen, die eine Produktion cytolytischer T-Zellen gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon begünstigen, und (iii) das Einbringen der cytolytischen T-Zellen in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, Zellen zu lysieren, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren. Die Erfindung betrifft ebenfalls die Klonierung des T-Zell-Rezeptors von cytolytischen T-Zellen gegen das Tumor-assoziierte Antigen. Dieser kann in andere T-Zellen transferiert werden, die damit die erwünschte Spezifität erhalten und wie unter (iii) in den Patienten eingebracht werden können.

In einer Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle ein HLA-Molekül endogen. In einer weiteren Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle ein HLA-Molekül und/oder das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon rekombinant. Vorzugsweise ist die Wirtszelle nicht-proliferativ. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle, insbesondere eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder ein Makrophage.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend (i) die Identifizierung einer für ein
5 erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen kodierenden Nukleinsäure, die von Zellen exprimiert wird, die mit der Erkrankung assoziiert sind, (ii) die Transfektion einer Wirtszelle mit der Nukleinsäure oder einem Teil davon, (iii) die Kultivierung der transfizierten Wirtszelle für eine Expression der Nukleinsäure (dies ist bei Erreichen einer hohen Transfektionsrate nicht obligat), und (iv) das Einbringen der Wirtszellen oder eines
10 Extrakts davon in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, die Immunreaktion gegen die Zellen des Patienten, die mit der Erkrankung assoziiert sind, zu erhöhen. Das Verfahren kann ferner die Identifizierung eines MHC-Moleküls, das das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentiert, umfassen, wobei die Wirtszelle das identifizierte MHC-Molekül exprimiert und das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentiert. Die
15 Immunreaktion kann eine B-Zellen-Reaktion oder eine T-Zellen-Reaktion umfassen. Des weiteren kann eine T-Zellen-Reaktion die Produktion von cytolytischen T-Zellen und/oder Helfer-T-Zellen umfassen, die spezifisch für die Wirtszellen sind, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentieren oder spezifisch für Zellen des Patienten sind, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren.

20 Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend (i) die Identifikation von Zellen aus dem Patienten, die abnormale Mengen des Tumor-assoziierten Antigens exprimieren, (ii) die
25 Isolierung einer Probe der Zellen, (iii) die Kultivierung der Zellen und (iv) das Einbringen der Zellen in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, eine Immunreaktion gegen die Zellen auszulösen.

Vorzugsweise sind die erfindungsgemäß verwendeten Wirtszellen nicht-proliferativ oder
30 werden nicht-proliferativ gemacht. Eine Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, ist insbesondere Krebs.

Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung eine Nukleinsäure, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 2-5, 20-21, 31-33, 39, 54-57, 62, 63, 85-88 einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist, (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten
5 Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert, (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist. Des weiteren betrifft die Erfindung eine Nukleinsäure die für ein Protein oder Polypeptid kodiert, das eine Aminosäuresequenz umfasst, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 7-13, 14-18, 23-24, 34-36,
10 58-61, 64, 65, 89-100 einem Teil oder Derivat davon.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung Promotorsequenzen von erfindungsgemäßen Nukleinsäuren. Diese können funktionell mit einem anderen Gen vorzugsweise in einem Expressionsvektor verbunden werden, und somit die selektive Expression dieses Gens in
15 entsprechenden Zellen gewährleisten.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein rekombinantes Nukleinsäuremolekül, insbesondere DNA- oder RNA-Molekül, das eine erfindungsgemäße Nukleinsäure umfasst.

20 Die Erfindung betrifft auch Wirtszellen, die eine erfindungsgemäße Nukleinsäure oder ein rekombinantes Nukleinsäuremolekül, das eine erfindungsgemäße Nukleinsäure umfasst, enthalten.

Die Wirtszelle kann ferner eine Nukleinsäure umfassen, die für ein HLA-Molekül kodiert. In
25 einer Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle das HLA-Molekül endogen. In einer weiteren Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle das HLA-Molekül und/oder die erfindungsgemäße Nukleinsäure oder einen Teil davon rekombinant. Vorzugsweise ist die Wirtszelle nicht-proliferativ. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle, insbesondere eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder ein
30 Makrophage.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung Oligonukleotide, die mit einer erfindungsgemäß identifizierten Nukleinsäure hybridisieren und als genetische Sonden oder als "Antisense"-Moleküle verwendet werden können. Nukleinsäuremoleküle in der Form von

Oligonukleotid-Primern oder kompetenten Proben, die mit einer erfindungsgemäß identifizierten Nukleinsäure oder Teilen davon hybridisieren, können zum Auffinden von Nukleinsäuren verwendet werden, die zu der erfindungsgemäß identifizierten Nukleinsäure homolog sind. PCR-Amplifikation, Southern- und Northern-Hybridisierung können zum
5 Auffinden homologer Nukleinsäuren eingesetzt werden. Die Hybridisierung kann unter niedrig-, besser unter mittel- und am besten unter hoch-stringenten Bedingungen erfolgen. Der Begriff „stringente Bedingungen“ betrifft erfindungsgemäß Bedingungen, die eine spezifische Hybridisierung zwischen Polynukleotiden erlauben.

- 10 In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Protein oder Polypeptid, das von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 2-5, 20-21, 31-33, 39, 54-57, 62, 63, 85-88 einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist, (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der
15 Nukleinsäure unter (a) hybridisiert, (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist. In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Protein oder Polypeptid, das eine Aminosäuresequenz umfasst, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 7-13, 14-18, 23-24, 34-36, 58-61, 64, 65, 89-100 einem
20 Teil oder Derivat davon.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein immunogenes Fragment eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens. Das Fragment bindet vorzugsweise an einen menschlichen HLA-Rezeptor oder menschlichen Antikörper.

- 25 Vorzugsweise umfasst ein erfindungsgemäßes Fragment eine Sequenz von mindestens 6, insbesondere mindestens 8, mindestens 10, mindestens 12, mindestens 15, mindestens 20, mindestens 30 oder mindestens 50 Aminosäuren.

- In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Mittel, das an ein erfindungsgemäß
30 identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder an einen Teil davon bindet. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Mittel ein Antikörper. In weiteren Ausführungsformen ist der Antikörper ein chimärer, ein humanisierter oder mit kombinatorischen Techniken hergestellte Antikörper oder ein Fragment eines Antikörpers. Des weiteren betrifft die Erfindung einen Antikörper, der selektiv an einen Komplex aus (i) einem erfindungsgemäß

identifizierten Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und (ii) einem MHC-Molekül bindet, an das das erfindungsgemäß identifizierte Tumor-assoziierte Antigen oder der Teil davon bindet, wobei der Antikörper nicht alleine an (i) oder (ii) bindet. Ein erfindungsgemäßer Antikörper kann ein monoklonaler Antikörper sein. In weiteren
5 Ausführungsformen ist der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines natürlichen Antikörpers.

Des weiteren betrifft die Erfindung ein Konjugat zwischen einem erfindungsgemäßen Mittel, das an ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder an einen Teil
10 davon bindet, oder einem erfindungsgemäßen Antikörper und einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel. In einer Ausführungsform ist das therapeutische oder diagnostische Mittel ein Toxin.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung einen Kit zum Nachweis der Expression oder
15 abnormalen Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens, umfassend Mittel zum Nachweis (i) der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon, (ii) des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, (iii) von Antikörpern, die an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon binden, und/oder (iv) von T-Zellen, die für einen Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen
20 oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind. In einer Ausführungsform sind die Mittel zum Nachweis der Nukleinsäure oder des Teils davon Nukleinsäuremoleküle für die selektive Amplifikation der Nukleinsäure, die insbesondere eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 und 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure umfassen.

25

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Erfindungsgemäß werden Gene beschrieben, die in Tumorzellen selektiv exprimiert oder aberrant exprimiert werden und Tumor-assoziierte Antigene darstellen.

30

Erfindungsgemäß sind diese Gene oder ihre Derivate bevorzugte Zielstrukturen für therapeutische Ansätze. Konzeptionell können die therapeutischen Ansätze auf eine Hemmung der Aktivität des selektiv exprimierten tumor-assoziierten Genproduktes zielen. Dies ist dann sinnvoll, wenn die aberrante respektive selektive Expression funktionell von

tumorpathogenetischer Bedeutung ist und ihre Unterbindung mit einer selektiven Schädigung der entsprechenden Zellen einhergeht. Andere therapeutische Konzepte betrachten tumorassoziierte Antigene als Markierungen, die Effektormechanismen mit zellschädigendem Potential selektiv zu Tumorzellen rekrutieren. Hierbei ist die Funktion des Zielmoleküls selbst
5 und seine Rolle bei der Tumorentstehung vollkommen unerheblich.

Mit "Derivat" einer Nukleinsäure ist erfindungsgemäß gemeint, dass einzelne oder multiple Nukleotidsubstitution, -deletion und/oder -addition in der Nukleinsäure vorliegen. Weiterhin umfasst der Begriff „Derivat“ auch eine chemische Derivatisierung einer Nukleinsäure an
10 einer Nukleotidbase, am Zucker oder am Phosphat. Der Begriff „Derivat“ umfasst auch Nukleinsäuren, die nicht in der Natur vorkommende Nukleotide und Nukleotidanaloga enthalten.

Eine Nukleinsäure ist erfindungsgemäß vorzugsweise Desoxyribonukleinsäure (DNA) oder
15 Ribonukleinsäure (RNA). Nukleinsäuren umfassen erfindungsgemäß genomische DNA, cDNA, mRNA, rekombinant hergestellte und chemisch synthetisierte Moleküle. Eine Nukleinsäure kann erfindungsgemäß als einzelsträngiges oder doppelsträngiges und lineares oder kovalent kreisförmig geschlossenes Molekül vorliegen.

20 Die erfindungsgemäß beschriebenen Nukleinsäuren sind vorzugsweise isoliert. Der Begriff "isolierte Nukleinsäure" bedeutet erfindungsgemäß, dass die Nukleinsäure (i) *in vitro* amplifiziert wurde, zum Beispiel durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR), (ii) rekombinant durch Klonierung produziert wurde, (iii) gereinigt wurde, zum Beispiel durch Spaltung und gelelektrophoretische Auftrennung oder (iv) synthetisiert wurde, zum Beispiel durch
25 chemische Synthese. Eine isolierte Nukleinsäure ist eine Nukleinsäure, die für eine Manipulierung durch rekombinante DNA-Techniken zur Verfügung steht.

Eine Nukleinsäure ist dann zu einer anderen Nukleinsäure „komplementär“, wenn die beiden Sequenzen miteinander hybridisieren und ein stabiles Duplex eingehen können, wobei die
30 Hybridisierung vorzugsweise unter Bedingungen erfolgt, die eine spezifische Hybridisierung zwischen Polynukleotiden erlauben (stringente Bedingungen). Stringente Bedingungen sind beispielsweise in Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook et al., Hrsg., 2. Auflage, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1989 oder Current Protocols in Molecular Biology, F.M. Ausubel et al., Hrsg., John Wiley & Sons, Inc.,

New York beschrieben und betreffen beispielsweise die Hybridisierung bei 65°C in Hybridisierungspuffer (3,5 x SSC, 0,02% Ficoll, 0,02% Polyvinylpyrrolidon, 0,02% Rinderserumalbumin, 2,5mM NaH₂PO₄ (pH7), 0,5% SDS, 2mM EDTA). SSC ist 0,15 M Natriumchlorid/ 0,15 M Natriumcitrat, pH 7. Nach der Hybridisierung wird die Membran, auf
5 die die DNA übertragen wurde beispielsweise in 2 x SSC bei Raumtemperatur und sodann in 0,1 - 0,5 x SSC/ 0,1 x SDS bei Temperaturen bis 68°C gewaschen.

Komplementäre Nukleinsäuren weisen erfindungsgemäß mindestens 40%, insbesondere mindestens 50%, mindestens 60%, mindestens 70%, mindestens 80%, mindestens 90% und
10 vorzugsweise mindestens 95%, mindestens 98 oder mindestens 99% Identität der Nukleotide auf.

Nukleinsäuren, die für Tumor-assoziierte Antigene kodieren, können erfindungsgemäß alleine oder in Kombination mit anderen Nukleinsäuren, insbesondere heterologen Nukleinsäuren,
15 vorliegen. In bevorzugten Ausführungsformen liegt eine Nukleinsäure funktionell in Verbindung mit Expressionskontrollsequenzen oder regulatorischen Sequenzen vor, die in Bezug zu der Nukleinsäure homolog oder heterolog sein können. Eine kodierende Sequenz und eine regulatorische Sequenz sind dann "funktionell" miteinander verbunden, falls sie derart kovalent miteinander verknüpft sind, dass die Expression oder Transkription der
20 kodierenden Sequenz unter der Kontrolle oder unter dem Einfluss der regulatorischen Sequenz steht. Falls die kodierende Sequenz in ein funktionelles Protein translatiert werden soll, führt bei einer funktionellen Verbindung einer regulatorischen Sequenz mit der kodierenden Sequenz eine Induktion der regulatorischen Sequenz zu einer Transkription der kodierenden Sequenz, ohne dass es zu einer Leserasterverschiebung in der kodierenden
25 Sequenz oder zu einem Unvermögen der kodierenden Sequenz kommt, in das gewünschte Protein oder Peptid translatiert zu werden.

Der Begriff „Expressionskontrollsequenz“ oder „regulatorische Sequenz“ umfasst erfindungsgemäß Promotoren, Enhancer und andere Kontrollelemente, die die Expression
30 eines Gens steuern. In bestimmten erfindungsgemäßen Ausführungsformen sind die Expressionskontrollsequenzen regulierbar. Die genaue Struktur von regulatorischen Sequenzen kann speziesabhängig oder zelltypusabhängig variieren, umfasst jedoch im allgemeinen 5'-nicht-transkribierte und 5'-nicht-translatierte Sequenzen, die an der Initiation der Transkription bzw. Translation beteiligt sind wie TATA-Box, Capping-Sequenz, CAAT-

Sequenz und ähnliches. Insbesondere umfassen 5'-nicht-transkribierte Regulationssequenzen eine Promotorregion, die eine Promotorsequenz für eine transkriptionelle Kontrolle des funktionell verbundenen Gens einschließt. Regulatorische Sequenzen können auch Enhancer-Sequenzen oder stromaufwärts gelegene Aktivatorsequenzen umfassen.

5

Zum einen können also die hier dargestellten tumorassoziierten Antigene mit beliebigen Expressionskontrollsequenzen und Promotoren kombiniert werden. Zum anderen aber können erfindungsgemäß die Promotoren der hier dargestellten tumor-assoziierten Genprodukte mit beliebigen anderen Genen kombiniert werden. Dies erlaubt, die selektive Aktivität dieser Promotoren zu nutzen.

10

Des weiteren kann eine Nukleinsäure erfindungsgemäß in Verbindung mit einer anderen Nukleinsäure vorliegen, die für ein Polypeptid kodiert, das eine Sekretion des durch die Nukleinsäure kodierten Proteins oder Polypeptids aus einer Wirtszelle steuert. Auch kann eine Nukleinsäure erfindungsgemäß in Verbindung mit einer anderen Nukleinsäure vorliegen, die für ein Polypeptid kodiert, das eine Verankerung des kodierten Proteins oder Polypeptids auf der Zellmembran der Wirtszelle oder seine Kompartimentalisierung in bestimmte Organellen dieser Zelle herbeiführt.

15

In einer bevorzugten Ausführungsform ist ein rekombinantes DNA-Molekül erfindungsgemäß ein Vektor, gegebenenfalls mit einem Promotor, der die Expression einer Nukleinsäure, z.B. einer Nukleinsäure, die für eine erfindungsgemäße Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, steuert. Der Begriff "Vektor" wird dabei in seiner allgemeinsten Bedeutung verwendet und umfasst jegliche intermediären Vehikel für eine Nukleinsäure, die es z.B. ermöglichen die Nukleinsäure in prokaryotische und/oder in eukaryotische Zellen einzubringen und gegebenenfalls in ein Genom zu integrieren. Solche Vektoren werden vorzugsweise in der Zelle repliziert und/oder exprimiert. Ein intermediäres Vehikel kann z.B. für den Gebrauch bei der Elektroporation, beim Mikroprojektilbeschuss, bei der liposomalen Verabreichung, beim Transfer mit Hilfe von Agrobakterien oder bei der Insertion über DNA- oder RNA-Viren angepasst sein. Vektoren umfassen Plasmide, Phagemide oder Virusgenome.

20

25

30

Die Nukleinsäuren, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen kodieren, können für eine Transfektion von Wirtszellen eingesetzt werden. Mit Nukleinsäuren ist dabei sowohl rekombinante DNA wie auch RNA gemeint. Rekombinante RNA kann durch

in-vitro-Transkription von einer DNA-Matritze hergestellt werden. Sie kann des weiteren vor Applikation durch stabilisierende Sequenzen, Capping und Poly-Adenylierung modifiziert werden. Der Begriff „Wirtszelle“ betrifft erfindungsgemäß jede Zelle, die mit einer exogenen Nukleinsäure transformierbar oder transfizierbar ist. Der Begriff „Wirtszellen“ umfasst

5 erfindungsgemäß prokaryontische (z.B. *E. coli*) oder eukaryontische (z.B. dendritische Zellen, B-Zellen, CHO-Zellen, COS-Zellen, K562-Zellen, Hefezellen und Insektenzellen). Besonders bevorzugt sind Säugerzellen wie Zellen aus Mensch, Maus, Hamster, Schwein, Ziege, Primaten. Die Zellen können aus einer Vielzahl von Gewebetypen abgeleitet sein und umfassen primäre Zellen und Zelllinien. Spezifische Beispiele umfassen Keratinozyten,

10 periphere Blutleukozyten, Stammzellen des Knochenmarks und embryonale Stammzellen. In weiteren Ausführungsformen ist die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle, insbesondere eine dendritische Zelle, Monozyt oder ein Makrophage. Eine Nukleinsäure kann in der Wirtszelle in einer einzigen oder in mehreren Kopien vorliegen und wird in einer Ausführungsform in der Wirtszelle exprimiert.

15 Der Begriff „Expression“ wird erfindungsgemäß in seiner allgemeinsten Bedeutung verwendet und umfasst die Produktion von RNA oder von RNA und Protein. Er umfasst auch eine teilweise Expression von Nukleinsäuren. Des weiteren kann die Expression transient oder stabil erfolgen. Bevorzugte Expressionssysteme in Säugerzellen umfassen pcDNA3.1

20 und pRc/CMV (Invitrogen, Carlsbad, CA), die einen selektierbaren Marker enthalten wie ein Gen, das eine Resistenz gegenüber G418 verleiht (und somit eine Selektion stabil transfizierter Zelllinien ermöglicht) und die Enhancer-Promotor-Sequenzen von Cytomegalovirus (CMV).

25 In den Fällen der Erfindung, in denen ein HLA-Molekül ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon präsentiert, kann ein Expressionsvektor auch eine Nukleinsäuresequenz umfassen, das für das HLA-Molekül kodiert. Die Nukleinsäuresequenz, die für das HLA-Molekül kodiert, kann auf demselben Expressionsvektor wie die Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon kodiert, vorliegen oder beide Nukleinsäuren

30 können auf verschiedenen Expressionsvektoren vorliegen. Im letzteren Fall können die beiden Expressionsvektoren in eine Zelle cotransfiziert werden. Falls eine Wirtszelle weder das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon noch das HLA-Molekül exprimiert, werden beide dafür kodierenden Nukleinsäuren entweder auf demselben Expressionsvektor oder auf verschiedenen Expressionsvektoren in die Zelle transfiziert. Falls die Zelle bereits das HLA-

Molekül exprimiert, kann nur die Nukleinsäuresequenz, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon kodiert, in die Zelle transfiziert werden.

Erfindungsgemäß umfasst sind Kits zur Amplifikation einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert. Solche Kits umfassen beispielsweise ein Paar von Amplifikationsprimern, die an die Nukleinsäure hybridisieren, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert. Die Primer umfassen vorzugsweise eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 und 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure und sind nicht-überlappend, um die Bildung von Primer-Dimeren zu vermeiden. Einer der Primer wird an einen Strang der Nukleinsäure hybridisieren, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, und der andere Primer wird an den komplementären Strang in einer Anordnung hybridisieren, die eine Amplifikation der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, erlaubt.

„Antisense“-Moleküle oder „Antisense“-Nukleinsäuren können zur Regulierung, insbesondere der Reduktion der Expression einer Nukleinsäure verwendet werden. Der Begriff "Antisense-Molekül" oder "Antisense-Nukleinsäure" betrifft erfindungsgemäß ein Oligonukleotid, das ein Oligoribonukleotid, Oligodesoxyribonukleotid, modifiziertes Oligoribonukleotid oder modifiziertes Oligodesoxyribonukleotid ist und das unter physiologischen Bedingungen an DNA, die ein bestimmtes Gen umfasst, oder mRNA dieses Gens hybridisiert, wodurch die Transkription dieses Gens und/oder die Translation dieser mRNA gehemmt wird. Ein "Antisense-Molekül" umfasst erfindungsgemäß auch ein Konstrukt, das eine Nukleinsäure oder einen Teil davon in reverser Orientierung in Bezug auf ihren natürlichen Promotor enthält. Ein Antisense-Transkript einer Nukleinsäure oder eines Teils davon kann eine Duplex mit der natürlich vorkommenden mRNA, die das Enzym spezifiziert, eingehen und so eine Akkumulation von oder die Translation der mRNA in das aktive Enzym verhindern. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von Ribozymen zur Inaktivierung einer Nukleinsäure. Bevorzugte erfindungsgemäße Antisense-Oligonukleotide weisen eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 und 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Ziel-Nukleinsäure auf und sind vorzugsweise vollständig zu der Ziel-Nukleinsäure oder einem Teil davon komplementär.

In bevorzugten Ausführungsformen hybridisiert das Antisense-Oligonukleotid mit einer N-terminalen oder 5'-stromaufwärts gelegenen Stelle wie einer Translationsinitiations-

Transkriptionsinitiations- oder Promotorstelle. In weiteren Ausführungsformen hybridisiert das Antisense-Oligonukleotid mit einer 3'-nicht-translatierten Region oder mRNA-Splicing-Stelle.

5 In einer Ausführungsform besteht ein erfindungsgemäßes Oligonukleotid aus Ribonukleotiden, Desoxyribonukleotiden oder einer Kombination davon. Dabei sind das 5'-Ende eines Nukleotids und das 3'-Ende eines anderen Nukleotids durch eine Phosphodiesterbindung miteinander verknüpft. Diese Oligonukleotide können in herkömmlicher Weise synthetisiert oder rekombinant produziert werden.

10

In bevorzugten Ausführungsformen ist ein erfindungsgemäßes Oligonukleotid ein "modifiziertes" Oligonukleotid. Dabei kann das Oligonukleotid, um beispielsweise seine Stabilität oder therapeutische Wirksamkeit zu erhöhen, auf verschiedenste Art und Weise modifiziert sein ohne dass seine Fähigkeit, an sein Ziel zu binden, beeinträchtigt wird. Der

15

Begriff "modifiziertes Oligonukleotid" bedeutet erfindungsgemäß ein Oligonukleotid bei dem (i) mindestens zwei seiner Nukleotide durch eine synthetische Internukleosidbindung (d.h. eine Internukleosidbindung, die keine Phosphodiesterbindung ist) miteinander verknüpft sind und/oder (ii) eine chemische Gruppe kovalent mit dem Oligonukleotid verbunden ist, die normalerweise nicht bei Nukleinsäuren auftritt. Bevorzugte synthetische

20

Internukleosidbindungen sind Phosphorothioate, Alkylphosphonate, Phosphorodithioate, Phosphatester, Alkylphosphonothioate, Phosphoramidate, Carbamate, Carbonate, Phosphattriester, Acetamidate, Carboxymethylester und Peptide.

25

Der Begriff "modifiziertes Oligonukleotid" umfasst auch Oligonukleotide mit einer kovalent modifizierten Base und/oder Zucker. "Modifizierte Oligonukleotide" umfassen beispielsweise Oligonukleotide mit Zuckerresten, die kovalent an organische Gruppen mit einem geringen Molekulargewicht gebunden sind, die keine Hydroxylgruppe an der 3'-Position und keine Phosphatgruppe an der 5'-Position sind. Modifizierte Oligonukleotide können beispielsweise einen 2'-O-alkylierten Riboserest oder einen anderen Zucker anstelle von Ribose wie

30

Arabinose umfassen.

Die erfindungsgemäß beschriebenen Proteine und Polypeptide sind vorzugsweise isoliert. Die Begriffe "isoliertes Protein" oder "isoliertes Polypeptid" bedeuten, dass das Protein oder Polypeptid von seiner natürlichen Umgebung getrennt ist. Ein isoliertes Protein oder

Polypeptid kann in einem im wesentlichen aufgereinigten Zustand vorliegen. Der Begriff "im wesentlichen aufgereinigt" bedeutet, dass das Protein oder Polypeptid im wesentlichen frei von anderen Substanzen vorliegt, mit denen es in der Natur oder *in vivo* vorliegt.

- 5 Solche Proteine und Polypeptide dienen beispielsweise der Herstellung von Antikörpern und sind in einem immunologischen oder diagnostischen Assay oder als Therapeutika einsetzbar. Erfindungsgemäß beschriebene Proteine und Polypeptide können aus biologischen Proben wie Gewebe- oder Zellhomogenaten isoliert werden und können auch rekombinant in einer Vielzahl pro- oder eukaryontischer Expressionssysteme exprimiert werden.

10

„Derivate“ eines Proteins oder Polypeptids oder einer Aminosäuresequenz im Sinne dieser Erfindung umfassen Aminosäure-Insertionsvarianten, Aminosäure-Deletionsvarianten und/oder Aminosäure-Substitutionsvarianten.

- 15 Aminosäure-Insertionsvarianten umfassen amino- und/oder carboxyterminale Fusionen, sowie Insertionen von einzelnen oder mehreren Aminosäuren in einer bestimmten Aminosäuresequenz. Bei Aminosäure-Sequenzvarianten mit einer Insertion werden ein oder mehrere Aminosäurereste in eine vorbestimmte Stelle in einer Aminosäuresequenz eingebracht, obwohl eine zufällige Insertion mit geeignetem Screening des resultierenden
- 20 Produkts auch möglich ist. Aminosäure-Deletionsvarianten sind durch das Entfernen von einer oder mehreren Aminosäuren aus der Sequenz charakterisiert. Aminosäure-Substitutionsvarianten zeichnen sich dadurch aus, dass wenigstens ein Rest in der Sequenz entfernt und ein anderer Rest an dessen Stelle eingefügt wird. Vorzugsweise befinden sich die Modifikationen an Positionen in der Aminosäuresequenz, die zwischen homologen Proteinen
- 25 oder Polypeptiden nicht konserviert sind. Vorzugsweise werden Aminosäuren durch andere mit ähnlichen Eigenschaften ersetzt, wie Hydrophobizität, Hydrophilizität, Elektronegativität, Volumen der Seitenkette und ähnliches (konservative Substitution). Konservative Substitutionen betreffen beispielsweise den Austausch einer Aminosäure durch eine andere, nachstehend in derselben Gruppe wie die substituierte Aminosäure aufgeführte Aminosäure:

30

1. kleine aliphatische, nicht-polare oder leicht-polare Reste: Ala, Ser, Thr (Pro, Gly)
2. negativ geladene Reste und ihre Amide: Asn, Asp, Glu, Gln
3. positiv geladene Reste: His, Arg, Lys
4. große aliphatische, nicht-polare Reste: Met, Leu, Ile, Val (Cys)

5. große aromatische Reste: Phe, Tyr, Trp.

Drei Reste sind aufgrund ihrer besonderen Rolle für die Proteinarchitektur in Klammern gesetzt. Gly ist der einzige Rest ohne eine Seitenkette und verleiht der Kette somit Flexibilität. Pro besitzt eine ungewöhnliche Geometrie, die die Kette stark einschränkt. Cys kann eine Disulfidbrücke bilden.

Die oben beschriebenen Aminosäure-Varianten können leicht mit Hilfe von bekannten Peptidsynthesetechniken wie z.B. durch „Solid Phase Synthesis“ (Merrifield, 1964) und ähnliche Verfahren oder durch rekombinante DNA-Manipulation hergestellt werden. Techniken, um Substitutionsmutationen an vorbestimmten Stellen in DNA einzubringen, die eine bekannte oder teilweise bekannte Sequenz besitzt, sind gut bekannt und umfassen z.B. M13-Mutagenese. Die Manipulation von DNA-Sequenzen zur Herstellung von Proteinen mit Substitutionen, Insertionen oder Deletionen ist z.B. in Sambrook et. al. (1989) ausführlich beschrieben.

„Derivate“ von Proteinen oder Polypeptiden umfassen erfindungsgemäß auch einzelne oder multiple Substitutionen, Deletionen und/oder Additionen jeglicher Moleküle, die mit dem Enzym assoziiert sind, wie Kohlenhydrate, Lipide und/oder Proteine oder Polypeptide. Ferner erstreckt sich der Begriff „Derivat“ auch auf alle funktionellen chemischen Äquivalente der Proteine oder Polypeptide.

Ein Teil oder Fragment eines Tumor-assoziierten Antigens weist erfindungsgemäß eine funktionelle Eigenschaft des Polypeptids auf, aus dem es abgeleitet sind. Solche funktionellen Eigenschaften umfassen die Interaktion mit Antikörpern, die Interaktion mit anderen Polypeptiden oder Proteinen, die selektive Bindung von Nukleinsäuren und eine enzymatische Aktivität. Eine bedeutende Eigenschaft ist die Fähigkeit, einen Komplex mit HLA einzugehen und gegebenenfalls eine Immunreaktion zu erzeugen. Diese Immunreaktion kann auf Stimulation von cytotoxischen oder Helfer T-Zellen beruhen. Vorzugsweise umfasst ein erfindungsgemäßer Teil oder Fragment eines Tumor-assoziierten Antigens eine Sequenz von mindestens 6, insbesondere mindestens 8, mindestens 10, mindestens 12, mindestens 15, mindestens 20, mindestens 30 oder mindestens 50 aufeinanderfolgenden Aminosäuren aus dem Tumor-assoziierten Antigen.

Ein Teil oder ein Fragment einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, betrifft erfindungsgemäß den Teil der Nukleinsäure, der zumindest für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert und/oder für einen Teil oder ein Fragment des Tumor-assoziierten Antigens wie vorstehend definiert kodiert.

5

Die Isolierung und Identifizierung von Genen, die für Tumor-assoziierte Antigene kodieren, ermöglicht auch die Diagnose einer Erkrankung, die sich durch die Expression von einem oder mehreren Tumor-assoziierten Antigenen auszeichnet. Diese Verfahren umfassen die Bestimmung einer oder mehrerer Nukleinsäuren, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen
10 kodieren, und/oder die Bestimmung der kodierten Tumor-assoziierten Antigene und/oder von davon abgeleiteten Peptiden. Eine Bestimmung der Nukleinsäure kann in herkömmlicher Weise erfolgen, einschließlich durch Polymerase-Kettenreaktion oder Hybridisierung mit einer markierten Sonde. Eine Bestimmung von Tumor-assoziierten Antigenen oder davon abgeleiteten Peptiden kann durch ein Screening von Patienten-Antisera in Bezug auf eine
15 Erkennung des Antigens und/oder der Peptide erfolgen. Sie kann auch erfolgen durch ein Screening von T-Zellen des Patienten auf Spezifität für das entsprechende tumor-assoziierte Antigen.

Die vorliegende Erfindung ermöglicht auch die Isolierung von Proteinen, die an hier
20 beschriebene Tumor-assoziierte Antigene binden, einschließlich Antikörper und zelluläre Bindepartner der Tumor-assoziierten Antigene.

Erfindungsgemäß werden auch in bestimmten Ausführungsformen "dominant negative" Polypeptide bereitgestellt, die von Tumor-assoziierten Antigenen abgeleitet sind. Ein
25 dominant negatives Polypeptid ist eine inaktive Variante eines Proteins, die durch Interaktion mit der zellulären Maschinerie ein aktives Protein von seiner Interaktion mit der zellulären Maschinerie verdrängt oder mit dem aktiven Protein kompetitiert, wodurch die Wirkung des aktiven Proteins verringert wird. Zum Beispiel kann ein dominant negativer Rezeptor, der einen Liganden bindet, jedoch kein Signal in Reaktion auf die Bindung des Liganden erzeugt,
30 die biologische Wirkung des Liganden verringern. In ähnlicher Weise kann eine dominant negative katalytisch-inaktive Kinase, die normalerweise mit Zielproteinen interagiert, jedoch die Zielproteine nicht phosphoryliert, die Phosphorylierung der Zielproteine in Reaktion auf ein zelluläres Signal verringern. In ähnlicher Weise kann ein dominant negativer Transkriptionsfaktor, der an eine Promotorstelle in der Kontrollregion eines Gens bindet,

jedoch die Transkription des Gens nicht erhöht, die Wirkung eines normalen Transkriptionsfaktors durch die Besetzung von Promotorbindestellen ohne eine Erhöhung der Transkription verringern.

- 5 Das Ergebnis der Expression eines dominant negativen Polypeptids in einer Zelle ist eine Verringerung der Funktion aktiver Proteine. Der Fachmann kann dominant negative Varianten eines Proteins beispielsweise durch herkömmliche Mutageneseverfahren und Bewerten der dominant negativen Wirkung des Varianten-Polypeptids herstellen.
- 10 Erfindungsgemäß umfasst sind auch Stoffe wie Polypeptide, die an Tumor-assoziierte Antigene binden. Solche Bindestoffe können z.B. in Screening-Assays für einen Nachweis von Tumor-assoziierten Antigenen und Komplexen von Tumor-assoziierten Antigenen mit ihren Bindepartnern sowie bei einer Aufreinigung der Tumor-assoziierten Antigene und von Komplexen davon mit ihren Bindepartnern Verwendung finden. Solche Stoffe können auch
- 15 für eine Hemmung der Aktivität Tumor-assoziiierter Antigene beispielsweise durch Bindung an solche Antigene Verwendung finden.

- Erfindungsgemäß umfasst sind daher Bindestoffe wie z.B. Antikörper oder Antikörperfragmente, die die Fähigkeit aufweisen, selektiv an Tumor-assoziierte Antigene zu
- 20 binden. Antikörper umfassen polyklonale und monoklonale Antikörper, die in herkömmlicher Weise hergestellt werden.

- Es ist bekannt, dass nur ein kleiner Teil eines Antikörpermoleküls, das Paratop, an der Bindung des Antikörpers an sein Epitop beteiligt ist (vgl. Clark, W.R. (1986), *The*
- 25 *Experimental Foundations of Modern Immunology*, Wiley & Sons, Inc., New York; Roitt, I. (1991), *Essential Immunology*, 7. Auflage, Blackwell Scientific Publications, Oxford). Die pFc'- und Fc-Regionen sind z.B. Effektoren der Komplementkaskade, sind jedoch nicht an der Antigenbindung beteiligt. Ein Antikörper, von dem die pFc'-Region enzymatisch abgespalten wurde oder der ohne die pFc'-Region hergestellt wurde, bezeichnet als F(ab')₂-Fragment, trägt
- 30 beide Antigenbindestellen eines vollständigen Antikörpers. In ähnlicher Weise trägt ein Antikörper, von dem die Fc-Region enzymatisch abgespalten wurde oder der ohne die Fc-Region hergestellt wurde, bezeichnet als Fab-Fragment, eine Antigenbindestelle eines intakten Antikörpermoleküls. Des weiteren bestehen Fab-Fragmente aus einer kovalent gebundenen leichten Kette eines Antikörpers und einem Teil der schweren Kette des

Antikörpers, bezeichnet als Fd. Die Fd-Fragmente sind die Haupt-Determinanten der Antikörper-Spezifität (ein einzelnes Fd-Fragment kann mit bis zu zehn verschiedenen leichten Ketten assoziiert werden, ohne die Spezifität des Antikörpers zu verändern) und Fd-Fragmente behalten bei einer Isolierung die Fähigkeit, an ein Epitop zu binden.

5

Innerhalb des Antigen-bindenden Teils eines Antikörpers befinden sich komplementaritätsbestimmende Regionen (CDRs), die direkt mit dem Epitop des Antigens wechselwirken, und Gerüstregionen (FRs), die die Tertiärstruktur des Paratops aufrechterhalten. Sowohl in dem Fd-Fragment der schweren Kette als auch in der leichten Kette von IgG-Immunglobulinen befinden sich vier Gerüstregionen (FR1 bis FR4), die jeweils durch drei komplementaritätsbestimmende Regionen (CDR1 bis CDR3) getrennt sind. Die CDRs und insbesondere die CDR3-Regionen und noch mehr die CDR3-Region der schweren Kette sind größtenteils für die Antikörper-Spezifität verantwortlich.

10

15

Man weiß, dass die Nicht-CDR-Regionen eines Säuger-Antikörpers durch ähnliche Regionen von Antikörpern mit der gleichen oder einer anderen Spezifität ersetzt werden können, wobei die Spezifität für das Epitop des ursprünglichen Antikörpers erhalten bleibt. Dies ermöglichte die Entwicklung sogenannter "humanisierter" Antikörper, bei denen nicht-menschliche CDRs kovalent mit menschlichen FR- und/oder Fc/pFc'-Regionen für die Herstellung eines funktionellen Antikörpers verbunden sind.

20

Zum Beispiel beschreibt die WO 92/04381 die Herstellung und Verwendung von humanisierten RSV-Antikörpern aus Maus, bei denen mindestens ein Teil der FR-Regionen aus Maus durch FR-Regionen eines menschlichen Ursprungs ersetzt wurden. Solche Antikörper, einschließlich Fragmente intakter Antikörper mit einer Antigen-Bindfähigkeit werden oft als "chimäre" Antikörper bezeichnet.

25

30

Erfindungsgemäß werden auch F(ab')₂-, Fab-, Fv- und Fd-Fragmente von Antikörpern, chimäre Antikörper, bei denen die Fc- und/oder FR- und/oder CDR1- und/oder CDR2- und/oder leichte Kette-CDR3-Regionen durch homologe menschliche oder nicht-menschliche Sequenzen ersetzt wurden, chimäre F(ab')₂-Fragment-Antikörper, bei denen die FR- und/oder CDR1- und/oder CDR2- und/oder leichte Kette-CDR3-Regionen durch homologe menschliche oder nicht-menschliche Sequenzen ersetzt wurden, chimäre Fab-Fragment-Antikörper, bei denen die FR- und/oder CDR1- und/oder CDR2- und/oder leichte Kette-

CDR3-Regionen durch homologe menschliche oder nicht-menschliche Sequenzen ersetzt wurden, und chimäre Fd-Fragment-Antikörper, bei denen die FR- und/oder CDR1- und/oder CDR2-Regionen durch homologe menschliche oder nicht-menschliche Sequenzen ersetzt wurden, bereitgestellt. Erfindungsgemäß umfasst sind auch sogenannte einzelkettige
5 Antikörper.

Erfindungsgemäß umfasst sind auch Polypeptide, die spezifisch an Tumor-assoziierte Antigene binden. Beispielsweise können solche Polypeptid-Bindestoffe durch degenerierte Peptid-Bibliotheken bereitgestellt werden, die einfach in Lösung in einer immobilisierten
10 Form oder als Phagen-Display-Bibliotheken hergestellt werden können. Kombinatorische Bibliotheken aus Peptiden mit einer oder mehreren Aminosäuren können ebenfalls hergestellt werden. Ferner können Bibliotheken aus Peptoiden und nicht-peptidischen synthetischen Resten hergestellt werden.

15 Phagen-Display kann besonders wirksam bei der Identifizierung erfindungsgemäßer Bindepeptide sein. Dabei wird beispielsweise eine Phagen-Bibliothek (durch Verwendung beispielsweise des m13-, fd- oder lambda-Phagen) hergestellt, die Inserts einer Länge von 4 bis etwa 80 Aminosäureresten präsentiert. Es werden sodann Phagen ausgewählt, die Inserts tragen, die an das Tumor-assoziierte Antigen binden. Dieser Prozess kann über mehrere
20 Zyklen einer Rückselektion von Phagen wiederholt werden, die an das Tumor-assoziierte Antigen binden. Wiederholte Runden führen zu einer Anreicherung von Phagen, die bestimmte Sequenzen tragen. Es kann eine Analyse von DNA-Sequenzen erfolgen, um die Sequenzen der exprimierten Polypeptide zu identifizieren. Der kleinste lineare Anteil der Sequenz, der an das Tumor-assoziierte Antigen bindet, kann bestimmt werden. Das "two-
25 hybrid-System" aus Hefe kann auch für die Identifizierung von Polypeptiden eingesetzt werden, die an ein Tumor-assoziiertes Antigen binden. Erfindungsgemäß beschriebene Tumor-assoziierte Antigene oder Fragmente davon können für ein Screening von Peptid-Bibliotheken, einschließlich Phagen-Display-Bibliotheken, eingesetzt werden, um Peptid-Bindepartner der Tumor-assoziierten Antigene zu identifizieren und selektieren. Solche
30 Moleküle können beispielsweise für Screening-Assays, Aufreinigungsprotokolle, für eine Interferenz mit der Funktion des Tumor-assoziierten Antigens und für andere Zwecke, die dem Fachmann bekannt sind, verwendet werden.

Die vorstehend beschriebenen Antikörper und andere Bindemoleküle können beispielsweise für die Identifizierung von Gewebe verwendet werden, das ein Tumor-assoziiertes Antigen exprimiert. Antikörper können auch an spezifische diagnostische Stoffe für eine Darstellung von Zellen und Geweben gekoppelt werden, die Tumor-assoziierte Antigene exprimieren. Sie können ferner an therapeutisch nützliche Stoffe gekoppelt werden. Diagnostische Stoffe umfassen in nicht begrenzender Weise Bariumsulfat, Iocetaminsäure, Iopansäure, Calcium-Ipodat, Natrium-Diatrizoat, Meglumin-Diatrizoat, Metrizamid, Natrium-Tyropanoat und Radiodiagnostika, einschließlich Positronen-Emitter wie Fluorin-18 und Carbon-11, gamma-Emitter wie Iodin-123, Technitium-99m, Iod-131 und Indium-111, Nuklide für magnetische Kernresonanz wie Fluorin und Gadolinium. Der Begriff "therapeutisch nützlicher Stoff" meint erfindungsgemäß jedes therapeutische Molekül, das wunschgemäß selektiv zu einer Zelle geführt wird, die ein oder mehrere Tumor-assoziierte Antigene exprimiert, einschließlich Antikrebsmittel, mit radioaktivem Iod versehene Verbindungen, Toxine, cytostatische oder cytolytische Arzneistoffe, usw. Antikrebsmittel umfassen beispielsweise Aminoglutethimid, Azathioprin, Bleomycinsulfat, Busulfan, Carmustin, Chlorambucil, Cisplatin, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Cytarabidin, Dacarbazin, Dactinomycin, Daunorubin, Doxorubicin, Taxol, Etoposid, Fluoruracil, Interferon- α , Lomustin, Mercaptopurin, Methotrexat, Mitotan, Procarbazin-HCl, Thioguanin, Vinblastinsulfat und Vincristinsulfat. Weitere Antikrebsmittel sind beispielsweise in Goodman und Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 8. Auflage, 1990, McGraw-Hill, Inc., insbesondere Kapitel 52 (Antineoplastic Agents (Paul Calabresi und Bruce A. Chabner) beschrieben. Toxine können Proteine wie Pokeweed-antivirales Protein, Cholera-toxin, Pertussistoxin, Ricin, Gelonin, Abrin, Diphtherie-Exotoxin oder *Pseudomonas*-Exotoxin sein. Toxinreste können auch Hochenergie-emittierende Radionuklide wie Kobalt-60 sein.

Der Begriff "Patient" bedeutet erfindungsgemäß Mensch, nicht menschlicher Primat oder ein anderes Tier, insbesondere Säugetier wie Kuh, Pferd, Schwein, Schaf, Ziege, Hund, Katze oder Nagetier wie Maus und Ratte. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist der Patient ein Mensch.

Der Begriff "Erkrankung" betrifft erfindungsgemäß jeden pathologischen Zustand, bei dem Tumor-assoziierte Antigene exprimiert oder abnormal exprimiert werden. „Abnormale Expression“ bedeutet erfindungsgemäß, dass die Expression gegenüber dem Zustand bei einem gesunden Individuum verändert, vorzugsweise erhöht ist. Eine Erhöhung der

Expression betrifft eine Erhöhung um mindestens 10%, insbesondere mindestens 20%, mindestens 50% oder mindestens 100%. In einer Ausführungsform wird das Tumor-assoziierte Antigen nur in Gewebe eines erkrankten Individuums exprimiert, während die Expression bei einem gesunden Individuum reprimiert ist. Ein Beispiel einer solchen Erkrankung ist Krebs, insbesondere Seminome, Melanome, Teratome, Gliome, Kolorektal-, Brust-, Prostata-, Gebärmutter-, Ovarial-, und Lungenkrebs.

Eine biologische Probe kann erfindungsgemäß eine Gewebe- und/oder zelluläre Probe sein und kann für eine Verwendung in den verschiedenen, hier beschriebenen Verfahren in herkömmlicher Weise gewonnen werden, wie durch Gewebebiopsie, einschließlich Stanzbiopsie, und Entnahme von Blut, Bronchialaspirat, Urin, Fäces oder anderen Körperflüssigkeiten.

Der Begriff "immunreaktive Zelle" bedeutet erfindungsgemäß eine Zelle, die in eine Immunzelle (wie B-Zelle, T-Helferzelle oder cytolytische T-Zelle) bei geeigneter Stimulierung reifen kann. Immunreaktive Zellen umfassen CD34⁺ hämatopoietische Stammzellen, unreife und reife T-Zellen sowie unreife und reife B-Zellen. Falls die Herstellung cytolytischer oder Helfer T-Zellen, die ein Tumor-assoziiertes Antigen erkennen, gewünscht ist, wird die immunreaktive Zelle mit einer Zelle, die ein Tumor-assoziiertes Antigen exprimiert, unter Bedingungen in Kontakt gebracht, die eine Produktion, Differenzierung und/oder Selektion von cytolytischen sowie Helfer T-Zellen begünstigen. Die Differenzierung von T-Zell-Vorläufern in eine cytolytische T-Zelle bei einer Exposition gegenüber einem Antigen ist ähnlich zur klonalen Selektion des Immunsystems.

Manche therapeutische Verfahren beruhen auf einer Reaktion des Immunsystems eines Patienten, die zu einer Lyse Antigen-präsentierender Zellen führt, wie Krebszellen, die ein oder mehrere Tumor-assoziierte Antigene präsentieren. Dabei werden beispielsweise autologe cytotoxische T-Lymphozyten, die für einen Komplex aus einem Tumor-assoziierten Antigen und einem MHC-Molekül spezifisch sind, an einen Patienten mit einer Zellabnormalie verabreicht. Die Produktion solcher cytotoxischer T-Lymphozyten *in vitro* ist bekannt. Ein Beispiel für ein Verfahren zur Differenzierung von T-Zellen findet sich in der WO-A-9633265. Im Allgemeinen wird eine Probe mit Zellen wie Blutzellen aus dem Patienten entnommen und die Zellen werden mit einer Zelle in Kontakt gebracht, die den Komplex präsentiert und eine Vermehrung von cytotoxischen T-Lymphozyten auslösen kann (z.B.

dendritische Zellen). Die Zielzelle kann eine transfizierte Zelle wie eine COS-Zelle sein. Diese transfizierten Zellen präsentieren den gewünschten Komplex auf ihrer Oberfläche und stimulieren bei einer Kontaktierung mit cytotoxischen T-Lymphozyten deren Vermehrung. Die klonal expandierten autologen cytotoxischen T-Lymphozyten werden sodann an den
5 Patienten verabreicht.

Bei einem anderen Verfahren zur Selektion Antigen-spezifischer cytotoxischer T-Lymphozyten werden fluorogene Tetramere von MHC-Klasse I-Molekül/Peptid-Komplexen für einen Nachweis spezifischer Klone von cytotoxischen T-Lymphozyten verwendet
10 (Altman et al., *Science* 274:94-96, 1996; Dunbar et al., *Curr. Biol.* 8:413-416, 1998). Lösliche MHC-Klasse I-Moleküle werden *in vitro* in Gegenwart von β_2 -Mikroglobulin und eines Peptid-Antigens, das an das Klasse I-Molekül bindet, gefaltet. Nach Aufreinigung der MHC/Peptid-Komplexe werden diese mit Biotin markiert. Tetramere werden durch Mischen der biotinylierten Peptid-MHC-Komplexe mit markiertem Avidin (z.B. Phycoerythrin) bei
15 einem molaren Verhältnis von 4:1 gebildet. Tetramere werden sodann mit cytotoxischen T-Lymphozyten wie peripherem Blut oder Lymphknoten in Kontakt gebracht. Die Tetramere binden an cytotoxische T-Lymphozyten, die den Peptid-Antigen/MHC-Klasse I-Komplex erkennen. Zellen, die an die Tetramere gebunden werden, können durch Fluoreszenz-gesteuerte Zellsortierung für eine Isolierung reaktiver cytotoxischer T-Lymphozyten sortiert
20 werden. Die isolierten cytotoxischen T-Lymphozyten können sodann *in vitro* vermehrt werden.

Bei einem therapeutischen Verfahren, das als adoptiver Transfer bezeichnet wird (Greenberg, *J. Immunol.* 136(5):1917, 1986; Riddel et al., *Science* 257:238, 1992; Lynch et al., *Eur. J.*
25 *Immunol.* 21:1403-1410, 1991; Kast et al., *Cell* 59:603-614, 1989), werden Zellen, die den gewünschten Komplex präsentieren (z.B. dendritische Zellen) mit cytotoxischen T-Lymphozyten des zu behandelnden Patienten kombiniert, was zu einer Vermehrung spezifischer cytotoxischer T-Lymphozyten führt. Die vermehrten cytotoxischen T-Lymphozyten werden sodann an einen Patienten mit einer zellulären Abnormalie verabreicht,
30 die sich durch bestimmte abnormale Zellen auszeichnet, die den spezifischen Komplex präsentieren. Die cytotoxischen T-Lymphozyten lysieren sodann die abnormalen Zellen, wodurch eine gewünschte therapeutische Wirkung erreicht wird.

Oft lassen sich aus dem T-Zell-Repertoire eines Patienten lediglich niedrig-affine T-Zellen gegen einen solchen spezifischen Komplex vermehren, da die hochaffinen durch

Toleranzentwicklung ausgelöscht worden sind. Eine Alternative kann hier ein Transfer des T-Zell-Rezeptors selbst sein. Hierfür werden ebenfalls Zellen, die den gewünschten Komplex präsentieren (z.B. dendritische Zellen) mit cytotoxischen T-Lymphozyten von Gesunden kombiniert. Dies führt zu einer Vermehrung hochaffiner spezifischer cytotoxischer T-Lymphozyten, wenn der Spender mit dem spezifischen Komplex bisher keinen Kontakt hatte. Der hochaffine T-Zell-Rezeptor aus diesen vermehrten spezifischen T-Lymphozyten wird kloniert und kann durch Gentransfer z.B. mit retroviralen Vektoren beliebig in T-Zellen von anderen Patienten transduziert werden. Adoptiver Transfer erfolgt dann mit diesen genetisch veränderten T-Lymphozyten (Stanislawski et al., Nat Immunol. 2:962-70, 2001.; Kessels et al., Nat Immunol. 2:957-61, 2001).

Die vorstehenden therapeutischen Aspekte gehen davon aus, dass zumindest manche der abnormalen Zellen des Patienten einen Komplex aus einem Tumor-assoziierten Antigen und einem HLA-Molekül präsentieren. Eine Identifizierung solcher Zellen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Sobald Zellen, die den Komplex präsentieren, identifiziert wurden, können sie mit einer Probe aus dem Patienten, die cytotoxische T-Lymphozyten enthält, kombiniert werden. Falls die Zellen, die den Komplex präsentieren, durch die cytotoxischen T-Lymphozyten lysiert werden, kann angenommen werden, dass ein Tumor-assoziiertes Antigen präsentiert wird.

Der adoptive Transfer ist nicht die einzige Therapieform, die erfindungsgemäß anwendbar ist. Cytotoxische T-Lymphozyten können auch *in vivo* in an sich bekannter Weise erzeugt werden. Bei einem Verfahren werden nicht-proliferative Zellen verwendet, die den Komplex exprimieren. Die Zellen, die dabei verwendet werden, werden diejenigen sein, die normalerweise den Komplex exprimieren, wie bestrahlte Tumorzellen oder Zellen, die mit einem oder beiden Genen transfiziert wurden, die für eine Präsentation des Komplexes notwendig sind (d.h. das Antigene Peptid und das präsentierende HLA-Molekül). Verschiedene Zelltypen können eingesetzt werden. Des weiteren können Vektoren verwendet werden, die eines oder beide der interessierenden Gene tragen. Virale oder bakterielle Vektoren sind besonders bevorzugt. Zum Beispiel können Nukleinsäuren, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon kodieren, funktionell mit Promotor- und Enhancersequenzen verknüpft werden, die eine Expression des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Fragments davon in bestimmten Geweben oder Zelltypen steuern. Die Nukleinsäure kann in einen Expressionsvektor eingebaut werden. Expressionsvektoren

können nicht-modifizierte extrachromosomale Nukleinsäuren, Plasmide oder virale Genome sein, in die eine Insertion exogener Nukleinsäuren möglich ist. Nukleinsäuren, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodieren, können auch in ein retrovirales Genom inseriert werden, wodurch die Integration der Nukleinsäure in das Genom des Zielgewebes oder der Zielzelle ermöglicht wird. Bei diesen Systemen trägt ein Mikroorganismus wie Vacciniavirus, Poxvirus, Herpes simplex-Virus, Retrovirus oder Adenovirus das interessierende Gen und "infiziert" de facto Wirtszellen. Eine weitere bevorzugte Form ist die Einbringung des tumor-assoziierten Antigenes in Form von rekombinanter RNA. Diese kann z.B. durch liposomalen Transfer oder durch Elektroporation in Zellen eingebracht werden. Die resultierenden Zellen präsentieren den interessierenden Komplex und werden von autologen cytotoxischen T-Lymphozyten erkannt, die sich sodann vermehren.

Eine ähnliche Wirkung kann durch Kombination des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Fragments davon mit einem Adjuvans erreicht werden, um einen Einbau in Antigen-präsentierende Zellen *in vivo* zu ermöglichen. Das tumor-assoziierte Antigen oder ein Fragment davon können als Protein, als DNA (z.B. innerhalb eines Vektors) oder als RNA repräsentiert sein. Das Tumor-assoziierte Antigen wird prozessiert, um einen Peptidpartner für das HLA-Molekül zu ergeben, während ein Fragment davon präsentiert werden kann, ohne dass eine weitere Prozessierung erforderlich ist. Letzteres ist insbesondere der Fall, wenn diese and HLA-Moleküle binden können. Verabreichungsformen, bei denen das Gesamt-Antigen *in vivo* von einer Dendritischen Zelle prozessiert wird, sind bevorzugt, da hier auch Helfer T-Zell-Antworten entstehen können. Eine effektive Immunantwort benötigt diese (Ossendorp et al, *Immunol Lett.* 74:75-9, 2000; Ossendorp et al, *J. Exp. Med.* 187:693-702, 1998). Im allgemeinen kann eine wirksame Menge des Tumor-assoziierten Antigens an einen Patienten z.B. durch eine intradermale Injektion verabreicht werden. Die Injektion kann aber auch intranodal in einen Lymphknoten erfolgen (Maloy et al, *Proc Natl Acad Sci USA* 98:3299-303, 2001). Sie kann auch in Kombination mit Reagenzien erfolgen, die eine Aufnahme in Dendritische Zellen erleichtern. Eine *in vivo* Bevorzugte Tumor-assoziierte Antigene umfassen diejenigen, die mit allogenen Krebs-Antiseren oder mit T-Zellen vieler Krebs-Patienten reagieren. Von besonderem Interesse sind aber auch solche, gegen die keine spontanen Immunantworten vorbestehen. Gegen diese können nachweislich Immunantworten induziert werden, die Tumoren lysieren können (Keogh et al, *J Immunol.* 167:787-96, 2001; Appella et al, *Biomed Pept Proteins Nucleic Acids* 1:177-84, 1995; Wentworth et al, *Mol Immunol.* 32:603-12, 1995).

Die erfindungsgemäß beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch als Vaccinen für die Immunisierung eingesetzt werden. Die Begriffe "Immunisierung" oder "Vaccinierung" bedeuten erfindungsgemäß eine Erhöhung oder Aktivierung einer Immunreaktion gegenüber einem Antigen. Tiermodelle können für ein Testen einer immunisierenden Wirkung gegenüber Krebs durch Verwendung eines Tumor-assoziierten Antigens oder einer dafür kodierenden Nukleinsäure eingesetzt werden. Zum Beispiel können menschliche Krebszellen in eine Maus für die Schaffung eines Tumors eingebracht werden und eine oder mehrere Nukleinsäuren, die für Tumor-assoziierte Antigene kodieren, können verabreicht werden. Die Wirkung auf die Krebszellen (beispielsweise Verringerung der Tumorgroße) kann als Maß für die Wirksamkeit einer Immunisierung durch die Nukleinsäure gemessen werden.

Als Teil der Zusammensetzung für eine Immunisierung werden eines oder mehrere Tumor-assoziierte Antigene oder stimulierende Fragmente davon mit einem oder mehreren Adjuvantien für eine Induktion einer Immunreaktion oder eine Erhöhung einer Immunreaktion verabreicht. Ein Adjuvans ist eine Substanz, die in das Antigen eingebaut oder gemeinsam mit diesem verabreicht wird und die Immunreaktion verstärkt. Adjuvantien können die Immunreaktion durch Bereitstellen eines Antigen-Reservoirs (extrazellulär oder in Makrophagen), Aktivierung von Makrophagen und Stimulierung bestimmter Lymphozyten verstärken. Adjuvantien sind bekannt und umfassen in nicht begrenzender Weise Monophosphoryl-Lipid-A (MPL, SmithKline Beecham), Saponine wie QS21 (SmithKline Beecham), DQS21 (SmithKline Beecham; WO 96/33739), QS7, QS17, QS18 und QS-L1 (So et al., Mol. Cells 7:178-186, 1997), unvollständiges Freundesches Adjuvans, vollständiges Freundesches Adjuvans, Vitamin E, Montanid, Alaun, CpG-Oligonukleotide (vgl. Kreig et al., Nature 374:546-9, 1995) und verschiedene Wasser-in-Öl-Emulsionen, die aus biologisch abbaubaren Ölen wie Squalen und/oder Tocopherol hergestellt werden. Vorzugsweise werden die Peptide in einer Mischung mit DQS21/MPL verabreicht. Das Verhältnis von DQS21 zu MPL beträgt typischerweise etwa 1:10 bis 10:1, vorzugsweise etwa 1:5 bis 5:1 und insbesondere etwa 1:1. Für eine Verabreichung an den Menschen sind DQS21 und MPL typischerweise in einer Vaccine-Formulierung in einem Bereich von etwa 1 µg bis etwa 100 µg vorhanden.

Andere Stoffe, die eine Immunreaktion des Patienten stimulieren, können auch verabreicht werden. Zum Beispiel sind Cytokine bei einer Vaccinierung aufgrund ihrer regulatorischen Eigenschaften auf Lymphozyten verwendbar. Solche Cytokine umfassen z.B. Interleukin-12 (IL-12), von dem gezeigt wurde, dass es die schützenden Wirkungen von Vaccinen verstärkt
5 (vgl. *Science* 268:1432-1434, 1995), GM-CSF und IL-18.

Es gibt eine Reihe von Verbindungen, die eine Immunreaktion verstärken und die daher bei einer Vaccinierung eingesetzt werden können. Diese umfassen co-stimulierende Moleküle, die in Form von Proteinen oder Nukleinsäuren bereitgestellt werden. Solche co-
10 stimulierenden Moleküle sind beispielsweise B7-1 und B7-2 (CD80 bzw. CD86), die auf dendritischen Zellen (DC) exprimiert werden und mit dem auf den T-Zellen exprimierten CD28-Molekül interagieren. Diese Interaktion stellt eine Co-Stimulierung (Signal 2) für eine Antigen/MHC/TCR-stimulierte (Signal 1) T-Zelle bereit, wodurch die Vermehrung der T-Zelle und die Effektorfunktion verstärkt wird. B7 interagiert auch mit CTLA4 (CD152) auf T-
15 Zellen und Untersuchungen, die CTLA4- und B7-Liganden einbeziehen, zeigen, dass die B7-CTLA4-Interaktion eine Antitumor-Immunität und CTL-Vermehrung verstärken kann (Zheng, P. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95(11):6284-6289 (1998)).

B7 wird typischerweise nicht auf Tumorzellen exprimiert, so dass diese keine wirksamen
20 Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) für T-Zellen sind. Eine Induktion der B7-Expression würde ermöglichen, dass Tumorzellen wirksamer eine Vermehrung von cytotoxischen T-Lymphozyten und eine Effektorfunktion stimulieren. Eine Co-Stimulierung durch eine Kombination von B7/IL-6/IL-12 zeigte eine Induktion des IFN-gamma- und Th1-Cytokin-Profiles in einer T-Zell-Population, was zu einer weiter verstärkten T-Zell-Aktivität führt
25 (Gajewski et al., *J. Immunol.* 154:5637-5648 (1995)).

Eine vollständige Aktivierung von cytotoxischen T-Lymphozyten und eine vollständige Effektorfunktion erfordert eine Mitwirkung von T-Helferzellen durch die Interaktion zwischen dem CD40-Liganden auf den T-Helferzellen und dem CD40-Molekül, das von
30 dendritischen Zellen exprimiert wird (Ridge et al., *Nature* 393:474 (1998), Bennett et al., *Nature* 393:478 (1998), Schönberger et al., *Nature* 393:480 (1998)). Der Mechanismus dieses co-stimulierenden Signals betrifft wahrscheinlich die Steigerung der B7- und assoziierten IL-6/IL-12-Produktion durch die dendritischen Zellen (Antigen-präsentierenden Zellen). Die

CD40-CD40L-Interaktion komplementiert so die Interaktionen des Signals 1 (Antigen/MHC-TCR) und des Signals 2 (B7-CD28).

Die Verwendung von anti-CD40-Antikörpern für eine Stimulierung von dendritischen Zellen würde erwartungsgemäß direkt eine Reaktion gegenüber Tumor-Antigenen verstärken, die normalerweise außerhalb des Bereichs einer entzündlichen Reaktion liegen oder von nicht-professionellen Antigen-präsentierenden Zellen (Tumorzellen) präsentiert werden. In diesen Situationen werden T-Helfer- und B7-co-stimulierende Signale nicht bereitgestellt. Dieser Mechanismus könnte im Zusammenhang mit Therapien verwendet werden, die auf Antigen-gepulsten dendritischen Zellen basieren, oder in Situationen, bei denen T-Helfer-Epitope nicht in bekannten TRA-Vorläufern definiert wurden.

Erfindungsgemäß vorgesehen ist auch eine Verabreichung von Nukleinsäuren, Polypeptiden oder Peptiden. Eine Verabreichung von Polypeptiden und Peptiden kann in an sich bekannter Weise erfolgen. In einer Ausführungsform erfolgt die Verabreichung von Nukleinsäuren durch *ex vivo*-Verfahren, d.h. durch Entfernung von Zellen aus einem Patienten, genetische Veränderung der Zellen, um ein Tumor-assoziiertes Antigen einzubauen, und Wiedereinbringung der veränderten Zellen in den Patienten. Dies umfasst im Allgemeinen das Einbringen einer funktionellen Kopie eines Gens in die Zellen eines Patienten *in vitro* und die Rückführung der genetisch veränderten Zellen in den Patienten. Die funktionelle Kopie des Gens steht unter funktioneller Kontrolle von regulatorischen Elementen, die eine Expression des Gens in den genetisch veränderten Zellen erlauben. Transfektions- und Transduktionsverfahren sind dem Fachmann bekannt. Erfindungsgemäß vorgesehen ist auch eine Verabreichung von Nukleinsäuren *in vivo* durch die Verwendung von Vektoren wie Viren und zielgesteuerten Liposomen.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist ein viraler Vektor für die Verabreichung einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, aus der Gruppe ausgewählt bestehend aus Adenoviren, Adeno-assoziierten Viren, Poxviren, einschließlich Vacciniavirus und attenuierten Poxviren, Semliki-Forest-Virus, Retroviren, Sindbis-Virus und Ty-Virus-ähnlichen Partikeln. Besonders bevorzugt sind Adenoviren und Retroviren. Die Retroviren sind üblicherweise replikationsdefizient (d.h. sie sind unfähig, infektiöse Partikel zu erzeugen).

Verschiedene Verfahren können eingesetzt werden, um erfindungsgemäß Nukleinsäuren in Zellen *in vitro* oder *in vivo* einzubringen. Solche Verfahren umfassen die Transfektion von Nukleinsäure-CaPO₄-Präzipitaten, die Transfektion von Nukleinsäuren, die mit DEAE assoziiert sind, die Transfektion oder Infektion mit den vorstehenden Viren, die die interessierenden Nukleinsäuren tragen, die Liposomen-vermittelte Transfektion und ähnliches. In bestimmten Ausführungsformen ist eine Steuerung der Nukleinsäure an bestimmte Zellen bevorzugt. In solchen Ausführungsformen kann ein Träger, der für die Verabreichung einer Nukleinsäure an eine Zelle (z.B. ein Retrovirus oder ein Liposom) eingesetzt wird, ein gebundenes Zielsteuerungsmolekül aufweisen. Zum Beispiel kann ein Molekül wie ein Antikörper, der für ein Oberflächenmembran-Protein auf der Zielzelle spezifisch ist, oder ein Ligand für einen Rezeptor auf der Zielzelle in den Nukleinsäureträger eingebaut oder daran gebunden werden. Bevorzugte Antikörper umfassen Antikörper, die selektiv ein Tumor-assoziiertes Antigen binden. Falls eine Verabreichung einer Nukleinsäure durch Liposomen erwünscht ist, können Proteine, die an ein Oberflächenmembran-Protein binden, das mit der Endozytose assoziiert ist, in die Liposomenformulierung eingebaut werden, um eine Zielsteuerung und/oder Aufnahme zu ermöglichen. Solche Proteine umfassen Kapsid-Proteine oder Fragmente davon, die für einen bestimmten Zelltyp spezifisch sind, Antikörper gegen Proteine, die internalisiert werden, Proteine, die eine intrazelluläre Stelle ansteuern und ähnliches.

Die erfindungsgemäßen therapeutischen Zusammensetzungen können in pharmazeutisch verträglichen Zubereitungen verabreicht werden. Solche Zubereitungen können gewöhnlich pharmazeutisch verträgliche Konzentrationen von Salzen, Pufferstoffen, Konservierungstoffen, Trägern, ergänzenden immunitätssteigernden Stoffen wie Adjuvantien, CpG und Cytokine und gegebenenfalls andere therapeutische Wirkstoffe enthalten.

Die erfindungsgemäßen therapeutischen Wirkstoffe können auf jedem herkömmlichen Weg verabreicht werden, einschließlich durch Injektion oder durch Infusion. Die Verabreichung kann beispielsweise oral, intravenös, intraperitoneal, intramuskulär, subkutan oder transdermal erfolgen. Eine therapeutische Verabreichung von Antikörpern erfolgt vorzugsweise durch ein Lungenaerosol. Die Verabreichung von Antisense-Nukleinsäuren erfolgt vorzugsweise durch langsame intravenöse Verabreichung.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen werden in wirksamen Mengen verabreicht. Eine "wirksame Menge" betrifft die Menge, die alleine oder zusammen mit weiteren Dosen eine gewünschte Reaktion oder eine gewünschte Wirkung erzielt. Im Fall einer Behandlung einer bestimmten Erkrankung oder eines bestimmten Zustands, der sich durch die Expression eines oder mehrerer Tumor-assoziiierter Antigene auszeichnet, betrifft die gewünschte Reaktion die Hemmung des Krankheitsverlaufs. Dies umfasst die Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung und insbesondere eine Unterbrechung des Fortschreitens der Erkrankung. Die gewünschte Reaktion bei einer Behandlung einer Krankheit oder eines Zustands kann auch die Verzögerung des Ausbruchs oder eine Verhinderung des Ausbruchs der Krankheit oder des Zustands sein.

Eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung wird von dem zu behandelnden Zustand, der Schwere der Krankheit, den individuellen Parametern des Patienten, einschließlich Alter, physiologischer Zustand, Größe und Gewicht, der Dauer der Behandlung, der Art einer begleitenden Therapie (falls vorhanden), dem spezifischen Verabreichungsweg und ähnlichen Faktoren abhängen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen sind vorzugsweise steril und enthalten eine wirksame Menge der therapeutisch wirksamen Substanz für die Erzeugung der gewünschten Reaktion oder der gewünschten Wirkung.

Die Dosen der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, die verabreicht werden, können von verschiedenen Parametern wie der Verabreichungsart, dem Zustand des Patienten, dem gewünschten Verabreichungszeitraum, usw. abhängen. Für den Fall, dass eine Reaktion bei einem Patienten bei einer anfänglichen Dosis unzureichend ist, können höhere Dosen (oder effektiv höhere Dosen, die durch einen anderen, stärker lokalisierten Verabreichungsweg erzielt werden) eingesetzt werden.

Im Allgemeinen werden für eine Behandlung oder für eine Erzeugung oder Erhöhung einer Immunreaktion Dosen des Tumor-assoziierten Antigens von 1 ng bis 1 mg, vorzugsweise von 10 ng bis 100 µg formuliert und verabreicht. Falls die Verabreichung von Nukleinsäuren (DNA sowie RNA), die für Tumor-assoziierte Antigene kodieren, erwünscht ist, werden Dosen von 1 ng bis 0,1 mg formuliert und verabreicht.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen werden im Allgemeinen in pharmazeutisch verträglichen Mengen und in pharmazeutisch verträglichen Zusammensetzungen verabreicht. Der Begriff "pharmazeutisch verträglich" betrifft ein nicht-toxisches Material, das nicht mit der Wirkung des aktiven Bestandteils der pharmazeutischen Zusammensetzung wechselwirkt. Solche Zubereitungen können gewöhnlich Salze, Pufferstoffe, Konservierungsstoffe, Träger und gegebenenfalls andere therapeutische Wirkstoffe enthalten. Bei einer Verwendung in der Medizin sollten die Salze pharmazeutisch verträglich sein. Nicht-pharmazeutisch verträgliche Salze können jedoch für die Herstellung pharmazeutisch verträglicher Salze davon verwendet werden und sind erfindungsgemäß umfasst. Solche pharmakologisch und pharmazeutisch verträglichen Salze umfassen in nicht begrenzender Weise diejenigen, die aus den nachstehenden Säuren hergestellt werden: Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Salpeter-, Phosphor-, Malein-, Essig-, Salicyl-, Citronen-, Ameisen-, Malon-, Bernsteinsäure und ähnliches. Pharmazeutisch verträgliche Salze können auch als Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze wie Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze hergestellt werden.

Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfassen. Der Begriff "pharmazeutisch verträglicher Träger" betrifft erfindungsgemäß einen oder mehrere kompatible feste oder flüssige Füllstoffe, Verdünnungsmittel oder Kapselsubstanzen, die für eine Verabreichung an einen Menschen geeignet sind. Der Begriff "Träger" betrifft einen organischen oder anorganischen Bestandteil, natürlicher oder synthetischer Natur, in dem der aktive Bestandteil kombiniert wird, um eine Anwendung zu erleichtern. Die Bestandteile der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung sind gewöhnlich derart, dass keine Interaktion auftritt, die die gewünschte pharmazeutische Wirksamkeit wesentlich beeinträchtigt.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können geeignete Pufferstoffe wie Essigsäure in einem Salz, Citronensäure in einem Salz, Borsäure in einem Salz und Phosphorsäure in einem Salz enthalten.

30

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch gegebenenfalls geeignete Konservierungsstoffe wie Benzalkoniumchlorid, Chlorbutanol, Parabene und Thimerosal enthalten.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen werden gewöhnlich in einer einheitlichen Dosisform dargeboten und können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen können beispielsweise in Form von Kapseln, Tabletten, Lutschpastillen, Suspensionen, Sirupen, Elixieren oder als Emulsion
5 vorliegen.

Zusammensetzungen, die für eine parenterale Verabreichung geeignet sind, umfassen gewöhnlich eine sterile wässrige oder nicht-wässrige Zubereitung des Wirkstoffs, die vorzugsweise mit dem Blut des Empfängers isotonisch ist. Verträgliche Träger und
10 Lösungsmittel sind beispielsweise Ringer-Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Zusätzlich werden gewöhnlich sterile, fixierte Öle als Lösungs- oder Suspensionsmedium eingesetzt.

Die vorliegende Erfindung wird durch die nachstehenden Abbildungen und Beispiele
15 ausführlich beschrieben, die ausschließlich der Erläuterung dienen und nicht begrenzend zu verstehen sind. Dem Fachmann sind aufgrund der Beschreibung und der Beispiele weitere Ausführungsformen zugänglich, die ebenfalls erfindungsgemäß umfasst sind.

20

Abbildungen:

Abb. 1: Schematische Darstellung der Klonierung von eCT. Die Strategie umfasst die Identifizierung von Kandidaten-Genen (GOI = „Genes of interest“) in Datenbanken und das
25 Testen dieser Gene durch RT-PCR.

Abb. 2: Splicing von LDH C. Alternative Splicingereignisse führen zum Fehlen von Exon 3 (SEQ ID NO:2), der beiden Exons 3 und 4 (SEQ ID NO:3), der Exons 3, 6 und 7 (SEQ ID NO:4) bzw. von Exon 7 (SEQ ID NO:5). ORF = Offener Leserahmen, aa = Aminosäure.
30

Abb. 3: Alignment von möglichen LDH-C-Proteinen. SEQ ID NO:8 und SEQ ID NO:10 stellen trunkierte Anteile des Prototyp-Proteins (SEQ ID NO:6) dar. Die Proteinsequenzen von SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 und SEQ ID NO:13 sind

zusätzlich verändert und beinhalten ausschließlich Tumor-spezifische Epitope (fett gedruckt).
Das katalytische Zentrum ist gerahmt.

Abb. 4: Quantifizierung von LDH C in verschiedenen Geweben durch Real-Time-PCR.

- 5 Es wurden keine Transkripte in Normalgeweben außer Testis, allerdings signifikante
Expressionslevel in Tumoren nachgewiesen.

Abb. 5: Exon-Zusammensetzung von TPTE-Varianten. Erfindungsgemäß wurden
Splicevarianten identifiziert (SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:54, SEQ ID
10 NO:55, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:57), die in testikulärem Gewebe und Tumoren
exprimiert werden und Leserasterverschiebungen und somit veränderte Sequenzbereiche
aufweisen.

- Abb. 6: Alignment der möglichen TPTE-Proteine.** Alternative Splicing-Ereignisse
15 resultieren in Veränderungen des kodierten Proteins, wobei das Leseraster grundsätzlich
erhalten bleibt. Die putativen transmembrandomänen sind fettgedruckt, die katalytische
Domäne ist eingerahmt.

- Abb. 7: Alignment von TSBP-Varianten auf Nukleotidebene.** Die Unterschiede in den
20 Nukleotidsequenzen der erfindungsgemäß aufgefundenen TSBP-Varianten (SEQ ID NO:31,
SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33) zu der bekannten Sequenz (NM_006781, SEQ ID NO:29)
sind fett gedruckt.

- Abb. 8: Alignment von TSBP-Varianten auf Proteinebene.** Leserasterverschiebungen
25 führen bei den Proteinen, die durch die erfindungsgemäß aufgefundenen TSBP-Varianten
kodiert werden (SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36), zu substantiellen
Unterschieden zu dem vorbeschriebenen Protein (SEQ ID NO:30, NM_006781) und sind
durch Fettdruck gekennzeichnet.

- 30 **Abb. 9: RT-PCR für MS4A12.** In den getesteten Geweben konnte eine Expression nur in
Testis, Kolon und kolorektalen Karzinomen (Kolon-Ca's) nachgewiesen werden. Von den
gezeigten 6 Lebergewebsproben wurde in einer ein positiver Nachweis für MS4A12 geführt,
da diese infiltriert ist durch eine Metastase eines Kolonkarzinoms. Spätere Untersuchungen
zeigten auch eine deutliche Expression In Kolonkarzinim-Metastasen

Abb. 10: RT-PCR für BRCO1. In Brusttumoren ist BRCO1 im Vergleich zu der Expression in normalem Brustdrüsengewebe deutlich überexprimiert.

- 5 **Abb 11: RT-PCR für MORC, TPX1, LDHC, SGY-1.** Untersuchung verschiedener Normalgewebe zeigt Expression lediglich in Testis (1 Haut, 2 Dünndarm, 3 Kolon, 4 Leber, 5 Lunge, 6 Magen, 7 Brust, 8 Niere, 9 Ovar, 10 Prostata, 11 Schilddrüse, 12 Leukozyten, 13 Thymus, 14 Negativ-Kontrolle, 15 Testis). Die Untersuchung von Tumoren (1-17 Lungentumoren, 18-29 Melanome, 30 Negativ-Kontrolle, 31 Testis) zeigt ektope Expression
10 in diesen in unterschiedlichen Frequenzen für die einzelnen eCT.

Abb 12: Mitochondriale Lokalisation von LDHC in der MCF-7 Brustkrebs-Zelllinie.

- MCF-7 Zellen wurden transient mit einem LDHC-Expressions-Plasmid transfiziert. Das Antigen wurde mit LDHC-spezifischen Antikörpern detektiert und zeigte eine deutliche
15 Kolokalisation mit dem mitochondrialen Atmungsketten-Enzym Cytochrome C-Oxidase.

Abb 13: Prädizierte Topologie von TPTE und subzelluläre Lokalisation an der Zelloberfläche von MCF-7 Zellen

- Das linke Schema zeigt die 4 putativen Transmembran-Domänen (Pfeile) von TPTE. MCF-7
20 Zellen wurden transient mit einem TPTE-Expressions-Plasmid transfiziert. Das Antigen wurde mit TPTE-spezifischen Antikörpern detektiert und zeigte eine deutliche Kolokalisation mit an der Zelloberfläche lokalisierten MHC I Molekülen.

Abb. 14: MS4A12 Lokalisation an der Zellmembran.

- 25 Tumorzellen wurden transient mit einem GFP-getaggten MS4A12-Konstrukt transfiziert und zeigten in der konfokalen Immunfluoreszenz-Mikroskopie eine komplette Kolokalisation mit Plasmamembranmarkern.

Beispiele:**Material und Methoden**

5 Die Begriffe "*in silico*", "elektronisch" und "virtuell klonieren" beziehen sich rein auf die Nutzung von auf Datenbanken beruhenden Verfahren, mit denen auch Labor-experimentelle Vorgänge simuliert werden können.

10 Alle anderen Begriffe und Termini sind, falls nicht explizit anders definiert, so verwendet, wie sie der Fachmann versteht. Die genannten Techniken und Methoden erfolgen in an sich bekannter Weise und sind z.B. in Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2. Auflage (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. beschrieben. Alle Verfahren, die die Verwendung von Kits und Reagenzien einschließen, sind entsprechend den Angaben der Hersteller durchgeführt.

15 **Datamining-basierte Strategie zur Ermittlung von eCT (elektronisch klonierte Cancer/Testis-Gene)**

Zwei *in silico* Strategien nämlich GenBank-Schlagwort-Suche und der cDNAXProfiler wurden kombiniert (Abb. 1). Es wurde unter Nutzung des ENTREZ Search and Retrieval
20 Systems des NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Entrez>) eine Suche nach Kandidaten-Genen in der GenBank durchgeführt, die annotiert sind als spezifisch exprimiert in testikulärem Gewebe (Wheeler et al., *Nucleic Acids Research* 28:10-14, 2000).

Durch Suchabfragen mit den Schlagworten "testis-specific gene", "sperm-specific gene", "spermatogonia-specific gene" wurden Kandidatengene (GOI, genes of interest) aus den
25 Datenbanken herausextrahiert. Die Suche wurde auf einen Teil der Gesamtinformation dieser Datenbanken eingeschränkt, indem als Limits "homo sapiens" für den Organismus und "mRNA" für die Molekülart eingesetzt wurden.

Die Liste der gefundenen GOI wurde kuratiert, indem unterschiedliche Bezeichnungen für dieselbe Sequenz ermittelt und solche Redundanzen behoben wurden.

30 Alle Kandidatengene, die sich durch die Schlagwort-Suche ergaben, wurden wiederum durch das Verfahren des "electronic Northern" (eNorthern) bezüglich ihrer Gewebeverteilung untersucht. Der eNorthern basiert darauf, dass die Sequenz eines GOI gegenüber einer EST- (expressed sequence tag) Datenbank (Adams et al., *Science* 252:1651, 1991) abgeglichen wird (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>). Zu jedem EST, das sich als homolog zum

einggegebenen GOI ergibt, lässt sich die Gewebeherkunft ermitteln und durch die Summe aller ESTs auf diese Weise eine vorläufige Einschätzung der Gewebeverteilung des GOI erreichen. Nur diejenigen GOI wurden weiteren Untersuchungen zugeführt, die keine Homologien zu EST aus nicht-testikulären Normalgeweben mit Ausnahme von Plazenta und fetalem Gewebe hatten. Für dies Beurteilung wurde auch berücksichtigt, dass es falsch-annotierte cDNA Banken in der öffentlichen Domäne gibt (Scheurle et al., *Cancer Res.* 60:4037-4043, 2000) (www.fau.edu/cmhb/publications/cancergenesis6.htm).

Als zweites Datamining-Verfahren wurde der cDNA xProfiler des Cancer Genome Anatomy Projekts des NCBI (<http://cgap.nci.nih.gov/Tissues/xProfiler>) genutzt (Hillier et al., *Genome Research* 6:807-828, 1996; Pennisi, *Science* 276:1023-1024, 1997). Dieser erlaubt Pools von in Datenbanken abgelegten Transkriptomen durch logische Operatoren in Beziehung zueinander zu setzen. Wir haben einen Pool A definiert, dem alle aus Testis hergestellten Expressionsbibliotheken, unter Ausschluss von gemischten Bibliotheken zugeordnet wurden. Dem Pool B wurden alle cDNA-Bibliotheken zugeordnet, die von Normalgeweben mit Ausnahme von Testis, Ovar und Fetalgewebe hergestellt waren. Generell wurden alle cDNA-Banken unabhängig vom zugrundeliegenden Herstellungsverfahren genutzt, allerdings lediglich solche mit einer Mächtigkeit > 1000 zugelassen. Mittels des BUT NOT Operators wurde Pool B digital von Pool A subtrahiert. Auch das Set der auf diese Weise gefundenen GOI wurde eNorthern-Studien unterzogen, sowie durch eine Literaturrecherche abgesichert.

Dieses kombinierte Datamining schließt alle etwa 13 000 Volllänge-Gene in der öffentlichen Domäne ein und prädiziert aus diesen insgesamt 140 Gene mit potentieller Testis-spezifischer Expression. Unter diesen waren 25 bereits bekannte Gene der CT-Genklasse, was die Effizienz unserer Strategie unterstreicht.

Alle anderen Gene wurden zunächst durch spezifische RT-PCR in Normalgeweben evaluiert. Alle GOI, die sich als in nicht-testikulären Normalgeweben exprimiert erwiesen, hatten als Falsch-Positive zu gelten und wurden aus weiteren Untersuchungen ausgeschlossen. Die verbliebenen wurden in einem großen Panel an verschiedensten Tumorgeweben untersucht. Die unten dargestellten Antigene erwiesen sich dabei als ektop in Tumorzellen aktiviert.

RNA-Extraktion, Herstellung von poly-d(T) geprimter cDNA und RT-PCR Analyse

Gesamt-RNA aus nativem Gewebematerial wurde unter Verwendung von Guanidiumisothiocyanate als chaotrophem Agens extrahiert (Chomczynski & Sacchi, *Anal. Biochem.* 162:156-9, 1987). Nach Extraktion mit saurem Phenol und Fällung mit Isopropanol wurde die RNA in DEPC-behandeltem Wasser gelöst.

Aus 2-4 µg Gesamt-RNA wurde in einem 20µl Reaktionsansatz mittels Superscript II (Invitrogen) entsprechend den Angaben des Herstellers eine Erststrang-cDNA-Synthese durchgeführt. Als Primer wurde ein dT(18) Oligonukleotid verwendet. Integrität und Qualität der cDNA wurden durch Amplifikation von p53 in einer 30 Zyklen-PCR (sense
5 CGTGAGCGCTTCGAGATGTTCCG, antisense CCTAACCAGCTGCCCCAACTGTAG, Hybridisierungstemperatur 67°C) überprüft.

Es wurde ein Archiv aus Erststrang-cDNAs aus einer Reihe von Normalgeweben und Tumorentitäten hergestellt. Für Expressionsstudien wurden 0,5 µl dieser cDNAs in einem 30µl Reaktionsansatz mit GOI-spezifischen Primern (siehe unten) und 1 U HotStarTaq DNA
10 Polymerase (Qiagen) amplifiziert. Der Reaktionsansatz enthielt jeweils 0,3 mM dNTPs, je 0,3 µM jeden Primers und 3 µl 10 x Reaktionspuffer.

Die Primer wurden so ausgewählt, dass sie in 2 verschiedenen Exons liegen und die Beseitigung der Interferenz durch kontaminierende genomische DNA als Grund für falsch positive Resultate wurde durch Testen von nicht revers transkribierter DNA als Matritze
15 bestätigt. Nach 15 Minuten bei 95°C zur Aktivierung der HotStarTaq DNA Polymerase wurden 35 Zyklen PCR durchgeführt (1 min 94°C, 1 min jeweilige Hybridisierungstemperatur, 2 min 72°C und abschließende Elongation bei 72°C für 6 min). 20µl dieser Reaktion wurden auf einem mit Ethidiumbromid gefärbten Agarosegel aufgetrennt und analysiert.

20

Folgende Primer wurden für die Expressionsanalyse der entsprechenden Antigene bei der angegebenen Hybridisierungstemperatur verwendet.

LDH-C (67°C)

25 sense TGCCGTAGGCATGGCTTGTGC, antisense CAACATCTGAGACACCATTC
TPTE (64°C)

sense TGGATGTCACTCTCATCCTTG, antisense CCATAGTTCCTGTTCTATCTG
TSBP (63°C)

sense TCTAGCACTGTCTCGATCAAG, antisense TGTCTCTTGGTACATCTGAC
30 MS4A12 (66°C)

sense CTGTGTCAGCATCCAAGGAGC, antisense TTCACCTTTGCCAGCATGTAG
BRCO1 (60°C)

sense CTTGCTCTGAGTCATCAGATG, antisense CACAGAATATGAGCCATACAG
TPX1 (65°C)

sense TTTTGTCTATGGTGTAGGACC, antisense GGAATGGCAATGATGTTACAG

Herstellung von Random-Hexamer-geprimter cDNA und quantitative Real-Time-PCR

Die Expression von LDHC wurde mittels Real-Time-PCR quantifiziert.

- 5 Das Prinzip der quantitativen Real-Time-PCR mit dem ABI PRISM Sequence Detection System (PE Biosystems, USA) nutzt die 5'-3' Exonuklease-Aktivität der Taq DNA Polymerase zur direkten und spezifischen Detektion von PCR-Produkten durch Freisetzung von Fluoreszenz-Reporterfarbstoffen. Neben Sense- und Antisense-Primern wird bei der PCR eine doppelt fluoreszenz-markierte Sonde (TaqMan-Probe) eingesetzt die an eine Sequenz des
- 10 PCR-Produkts hybridisiert. Die Sonde ist 5' mit einem Reporterfarbstoff (z.B. FAM) und 3' mit einem Quencherfarbstoff (z.B. TAMRA) markiert. Ist die Sonde intakt, supprimiert die räumliche Nähe von Reporter zu Quencher die Emission der Reporterfluoreszenz. Hybridisiert die Sonde während der PCR an das PCR-Produkt, wird sie durch die 5'-3' Exonuklease-Aktivität der Taq DNA Polymerase gespalten und die Suppression der
- 15 Reporterfluoreszenz aufgehoben. Das Ansteigen der Reporterfluoreszenz als Folge der Zielamplifikation wird nach jedem PCR-Zyklus gemessen und zur Quantifizierung genutzt. Die Expressionsquantifizierung des Zielgens erfolgt absolut oder relativ zur Expression eines Kontrollgens mit konstanter Expression in den zu untersuchenden Geweben. Die Expression von LDHC wurde nach Normalisierung der Proben gegen 18s RNA als sog. Housekeeping-
- 20 Gen mittels der $\Delta\Delta C_t$ Methode (PE Biosystems, USA) berechnet. Die Reaktionen wurden in Duplex-Ansätzen durchgeführt und in Duplikaten bestimmt. Die Synthese der cDNA erfolgte mit dem High Capacity cDNA Archive Kit (PE Biosystems, USA) unter Verwendung von Hexamer-Primern nach Angaben des Herstellers. Jeweils 5 μ l der verdünnten cDNA wurden in 25 μ l Gesamtvolumen für die PCR eingesetzt:
- | | | | | |
|----|--------------------------|-----|-----|------------------|
| 25 | (GGTGTCACTTCTGTGCCTTCCT) | 300 | nM; | antisense-Primer |
| | (CGGCACCAGTTCCAACAATAG) | 300 | nM; | TaqMan-Probe |
| | (CAAAGGTTCTCCAAATGT) | 250 | nM; | sense-Primer |
| | 18s RNA | 50 | nM; | antisense-Primer |
| | 18s RNA-Probe | 250 | nM; | |
- 30 Amplifikation eines 128 bp-Produkts über die Grenze von Exon 1 und Exon 2 wurden alle beschriebenen Splicevarianten von LDHC in die Quantifizierung einbezogen.

Klonierung und Sequenzanalyse

Klonierung von Vollängen bzw. Genfragmenten erfolgte nach gängigen Methoden. Zur Ermittlung der Sequenz wurden entsprechende Antigene mittels der Proofreading-Polymerase pfu (Stratagene) amplifiziert. Nach Beendigung der PCR wurde Adenosin mittels HotStarTaq
5 DNA Polymerase an die Enden des Amplikons ligiert, um die Fragmente entsprechend den Angaben des Herstellers in den TOPO-TA Vektor zu klonieren. Die Sequenzierung wurde durch einen kommerziellen Service durchgeführt. Die Sequenzen wurden mittels gängiger Prädiktionsprogramme und Algorithmen analysiert.

10 Beispiel 1: Identifizierung von LDH C als neues Tumorantigen

LDH C (SEQ ID NO:1) und sein Translationsprodukt (SEQ ID NO:6) wurden als Testis-spezifisches Isoenzym der Laktatdehydrogenase-Familie beschrieben. Die Sequenz ist in GenBank unter der Zugangsnummer NM_017448 veröffentlicht. Das Enzym bildet ein
15 Homotetramer mit einem Molekulargewicht von 140 kDa (Goldberg, E. et al., *Contraception* 64(2):93-8, 2001; Cooker et al., *Biol. Reprod.* 48(6):1309-19, 1993; Gupta, G.S., *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 34(6):361-85, 1999).

RT-PCR Untersuchungen zur Expressionsanalyse mit einem Primerpaar (5'-TGCCGTAGGCATGGCTTGTGC-3', 5'-CAACATCTGAGACACCATTCC-3'), das die
20 verwandten und ubiquitär exprimierten Isoenzyme LDH A und LDH B nicht kreuzamplifiziert und auf der LDH C Prototypsequenz NM_017448, die als Testis-spezifisch vorbeschrieben ist, basiert, bestätigten erfindungsgemäß das Fehlen von Expression in allen getesteten Normalgeweben, zeigten jedoch, dass die stringente transkriptionelle Repression dieses Antigenes in somatischen Zellen bei Tumoren aufgehoben ist; vgl. Tabelle 1. Wie
25 klassischerweise für CT-Gene beschrieben, wird LDH C in einer Reihe von Tumorentitäten exprimiert.

Tabelle 1. Expression von LDHC in Tumoren

Gewebe	insgesamt getestet	Positiv	%
Melanom	16	7	44
Mammakarzinome	20	7	35
Kolorektale Tumoren	20	3	15
Prostatakarzinome	8	3	38
Bronchialkarzinome	17	8	47
Nierenzellkarzinome	7	4	57
Ovarialkarzinome	7	3	43
Schilddrüsenkarzinome	4	1	25
Zervixkarzinome	6	5	83
Melanom Zelllinien	8	5	63
Bronchialkarzinom Zelllinien	6	2	33

5

Die erwartete Größe des Amplifikationsproduktes mit vorstehend genannten PCR-Primern beträgt 824 bp. Erfindungsgemäß wurde allerdings in Tumoren, jedoch nicht in Testis, die Amplifikation von multiplen zusätzlichen Banden beobachtet. Da dies indikativ für das Vorhandensein alternativer Splice-Varianten ist, wurde mit LDH-C spezifischen Primern (5'-TAGCGCCTCAACTGTCGTTGG-3', 5'-CAACATCTGAGACACCATTCC-3') das gesamte offene Leseraster amplifiziert und unabhängige Volllänge-Klone sequenziert. Abgleiche mit dem Prototyp-ORF der beschriebenen Sequenz von LDH C. (SEQ ID NO:1) und der genomischen Sequenz auf Chromosom 11 bestätigen zusätzliche Splice-Varianten (SEQ ID NO:2-5). Die alternativen Splicingereignisse führen zum Fehlen von Exon 3 (SEQ ID NO:2), der beiden Exons 3 und 4 (SEQ ID NO:3), der Exons 3, 6 und 7 (SEQ ID NO:4) bzw. von Exon 7 (SEQ ID NO:5) (vgl. Abb. 2).

Diese neuen Splicevarianten werden ausschließlich in Tumoren aber nicht im Testis generiert. Das alternative Splicing führt zu Veränderungen im Leseraster und resultiert in neuen möglichen ORF, die die in SEQ ID NO:7-13 gezeigten Aminosäuresequenzen kodieren (ORF für SEQ ID NO:7: Nukleotidposition 59-214 von SEQ ID NO:2 bzw. SEQ ID NO:4; ORF für

20

SEQ ID NO:8: Nukleotidposition 289-939 von SEQ ID NO:2; ORF für SEQ ID NO:9: Nukleotidposition 59-196 von SEQ ID NO:3; ORF für SEQ ID NO:10: Nukleotidposition 535-765 von SEQ ID NO:3; ORF für SEQ ID NO:11: Nukleotidposition 289-618 von SEQ ID NO:4; ORF für SEQ ID NO:12: Nukleotidposition 497-697 von SEQ ID NO:4; ORF für
 5 SEQ ID NO:13: Nukleotidposition 59-784 von SEQ ID NO:5) (Abb. 2, 3). Neben einer vorzeitigen Termination ist auch die Nutzung von alternativen Startcodons möglich, so dass die kodierten Proteine N- wie auch C-terminal verkürzt sein können.

Während SEQ ID NO:8 und SEQ ID NO:10 trunkeerte Anteile des Prototyp-Proteins darstellen, sind die Proteinsequenz von SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ
 10 ID NO:12 und SEQ ID NO:13 zusätzlich verändert und beinhalten ausschließlich Tumor-spezifische Epitope (fett gedruckt in Abb. 3). Peptidregionen, die zu Tumor-spezifischen Epitopen führen könnten sind wie folgt (der streng Tumor-spezifische Anteil, der durch Leserasterverschiebungen entsteht ist unterstrichen):

15 SEQ ID NO:14: GAVGMACAISILLKITVYLOTPE (aus SEQ ID NO:7)

SEQ ID NO:15: GAVGMACAISILLKWIF (aus SEQ ID NO:9)

SEQ ID NO:16: GWIIGEHGDSSGIWNKRRTLSOYPLCLGAEWCLRCEN (aus SEQ ID NO:11)

SEQ ID NO:17: MVGLLENMVILVGLYGIKEELFL (aus SEQ ID NO:12)

20 SEQ ID NO:18: EHWKNIHKQVIQRDYE (aus SEQ ID NO:13)

Diese Regionen können potentiell Epitope enthalten, die auf MHC I bzw. MHC II Molekülen von T-Lymphozyten erkannt werden können und zu einer strikt Tumor-spezifischen Antwort führen.

25

Nicht alle der prädierten Proteine weisen die katalytische Laktatdehydrogenase-Domäne für die NADH-abhängige Metabolisierung von Pyruvat zu Laktat auf, die den letzten Schritt der anaeroben Glycolyse darstellt. Diese Domäne wäre für die enzymatische Funktion als Laktatdehydrogenase notwendig (gerahmt in Abb. 3). Weiterführende Analysen z.B. mit
 30 Algorithmen wie TMPred und pSORT (Nakai & Kanehisa, 1992) prädiieren unterschiedliche subzelluläre Lokalisationen für die putativen Proteine.

Erfindungsgemäß wurde durch Real-Time-PCR mit einem spezifischen Primer-Probe-Set Expressionslevel quantifiziert. Das Amplicon liegt im Übergang zwischen Exon 1 und 2 und detektiert damit alle Varianten (SEQ ID NO:1-5). Auch diese Untersuchungen detektieren

keine Transkripte in Normalgeweben außer Testis. Sie bestätigen signifikante Expressionslevel in Tumoren (Abb. 4).

Zur Herstellung von LDHC-spezifischen polyklonalen Antikörpern wurde erfindungsgemäß ein Peptid aus dem äußersten N-terminalen Bereich ausgewählt.

- 5 MSTVKEQLIEKLIEDDENSQ (SEQ ID NO:80). Mit Hilfe dieses Peptids wurden in Kaninchen LDHC-spezifische Antikörper produziert. In anschließenden Untersuchungen zur Proteinexpression, bestätigte sich die selektive Expression von LDHC in Testis sowie in verschiedenen Tumoren. Darüber hinaus zeigte sich erfindungsgemäß in immunhistologischen Untersuchungen eine ausgeprägte Kolokalisation von LDHC in den
- 10 Mitochondrien mit der Cytochrom C-Oxidase. Dies weist darauf hin, dass LDHC eine wichtige Rolle in der Atmungskette von Tumoren spielt.

Beispiel 2: Identifizierung von TPTE als neues Tumorantigen

- 15 Die Sequenzen des Transkripts von TPTE (SEQ ID NO:19) und seines Translationsprodukt (SEQ ID NO:22) sind in GenBank unter der Zugangsnummer NM_013315 veröffentlicht (Walker, S.M. et al., *Biochem. J.* 360(Pt 2):277-83, 2001; Guipponi M. et al., *Hum. Genet.* 107(2):127-31, 2000; Chen H. et al., *Hum. Genet.* 105(5):399-409, 1999). TPTE wurde als Gen, das für eine mögliche transmembrane Tyrosinphosphatase kodiert, mit Testis-
- 20 spezifischer Expression beschrieben, die in der perizentromeren Region der Chromosomen 21, 13, 15, 22, and Y liegt (Chen, H. et al., *Hum. Genet.* 105:399-409, 1999). Erfindungsgemäße Abgleichuntersuchungen zeigen zusätzlich homologe genomische Sequenzen auf den Chromosomen 3 und 7.

- Basierend auf der Sequenz von TPTE (SEQ ID NO:19) wurden erfindungsgemäß PCR-
- 25 Primer generiert (5'-TGGATGTCACTCTCATCCTTG-3' and 5'-CCATAGTTCCTGTTCTATCTG3'-) und für RT-PCR-Analysen (95° 15min; 94° 1 min; 63° 1 min; 72° 1 min; 35 Zyklen) in einer Reihe von humanen Geweben eingesetzt. Es zeigte sich, dass die Expression in Normalgeweben auf Testis beschränkt ist. Wie für die anderen eCT beschrieben, konnte erfindungsgemäß gezeigt werden, dass TPTE-Varianten ektop in
- 30 einer Reihe von Tumorgeweben aktiviert werden; vgl. Tabelle 2. Erfindungsgemäß wurden für TPTE weitere Splicevarianten identifiziert (SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:57), die in testikulärem Gewebe und Tumoren exprimiert werden und Leserasterverschiebungen und somit veränderte Sequenzbereiche aufweisen (Abb. 5).

Tabelle 2. Expression von TPTE in Tumoren

Gewebe	insgesamt getestet	Positiv	%
Melanom	18	9	50
Mammakarzinome	20	4	20
Kolorektale Tumoren	20	0	0
Prostatakarzinome	8	3	38
Bronchialkarzinome	23	9	39
Nierenzellkarzinome	7	0	0
Ovarialkarzinome	7	2	29
Schilddrüsenkarzinome	4	0	0
Zervixkarzinome	6	1	17
Melanom Zelllinien	8	4	50
Bronchialkarzinom Zelllinien	6	2	33
Mammakarzinom Zelllinien	5	4	80

Die genomische Sequenz von TPTE besteht aus 24 Exons (Zugangsnummer NT_029430).

- 5 Das in SEQ ID NO:19 gezeigte Transkript enthält alle diese Exons. Die in SEQ ID NO:20 gezeigte Splicevariante entsteht durch Heraussplicing von Exon 7. Die in SEQ ID NO:21 gezeigte Splicevariante zeigt eine partielle Inkorporation eines Introns, das auf Exon 15 folgt. Wie aus den Varianten SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:57 ersichtlich, können alternativ auch Exons 18, 19, 20 und 21 herausgespliced werden.
- 10 Diese alternativen Splicing-Ereignisse resultieren in Veränderungen des kodierten Proteins, wobei das Leseraster grundsätzlich erhalten bleibt (Abb. 6). Beispielsweise weist das Translationsprodukt, das von der in SEQ ID NO:20 gezeigten Sequenz kodiert wird (SEQ ID NO:23) eine Deletion von 13 Aminosäuren im Vergleich zu der in SEQ ID NO:22 gezeigten Sequenz auf. Das Translationsprodukt, das von der in SEQ ID NO:21 gezeigten Sequenz
- 15 kodiert wird (SEQ ID 24) trägt eine zusätzliche Insertion im zentralen Bereich des Moleküls und unterscheidet sich dadurch um 14 Aminosäuren von den anderen Varianten.
- Die Translationsprodukte der Varianten SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:57 nämlich die Proteine SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61 sind ebenfalls verändert.

Analysen zur Prädiktion funktioneller Domänen ergeben für SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:60, aber nicht für SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:61, das Vorhandensein einer Tyrosinphosphatase-Domäne. Für alle Varianten werden 3-4 Transmembrandomänen prädiziert (Abb. 6).

- 5 Die Analyse der TPTE-Antigen-Expression mit spezifischen Antikörpern bestätigte die selektive Expression in Testis sowie in einer Reihe von unterschiedlichen Tumoren. Durch Kolokalisationsuntersuchungen zeigte sich zudem, dass TPTE erfindungsgemäß mit Klasse I Immunglobulinen an der Zelloberfläche von Tumorzellen lokalisiert ist. Bisher war TPTE lediglich als Golgi-assoziiertes Protein beschrieben worden. Aufgrund der Expression von
- 10 TPTE auf der Zelloberfläche von Tumorzellen eignet sich dieses Tumorantigen erfindungsgemäß als hervorragendes Target für die Entwicklung diagnostischer und therapeutischer monoklonaler Antikörper. Aufgrund der prädizierten Membrantopologie von TPTE eignen sich für diesen Zweck erfindungsgemäß insbesondere die extrazellulär exponierten Bereiche. Dies umfasst erfindungsgemäß die Peptide FTDSKLYIPLEYRS (SEQ
- 15 ID NO:81) und FDIKLLRNIPRWT (SEQ ID NO:82). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass TPTE die Migration von Tumorzellen fördert. Hierzu wurden Tumorzellen, die unter Kontrolle eines eukaryontischen Promotors mit TPTE transfiziert wurden, und Kontrollzellen in sog. Boyden Chamber Migrationsversuchen darauf untersucht, ob sie eine gerichtete Migration zeigen. TPTE transfizierte Zellen wiesen dabei in 4 unabhängigen
- 20 Versuchen erfindungsgemäß eine deutlich (3-fach) gesteigerte Migration auf. Diese funktionellen Daten deuten darauf hin, dass TPTE bei der Metastasierung von Tumoren eine wesentliche Rolle spielt. Somit könnten Verfahren, die erfindungsgemäß die endogene Aktivität von TPTE in Tumorzellen inhibieren, z.B. durch den Einsatz von Antisense RNA, unterschiedlicher Methoden der RNA-Interferenz (RNAi) mittels Expressionsvektoren oder
- 25 Retroviren, sowie durch den Einsatz von kleinen Moleküle, zu einer reduzierten Metastasierung führen und somit therapeutisch sehr bedeutsam sein. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Aktivität einer Phosphatase in Tumoren und gesteigerter Migration und erhöhter Metastasebildung konnte kürzlich für die Tyrosinphosphatase PTEN etabliert werden (Iijima und Devreotes Cell 109:599-610; 2002).

Beispiel 3: Identifizierung von TSBP als neues Tumor-Antigen

Das erfindungsgemäß eingesetzte elektronische Klonierungsverfahren ergab TSBP (SEQ ID NO:29) und das davon abgeleitete Protein (SEQ ID NO:30). Das Gen ist als Testis-spezifisch reguliert vorbeschrieben (Zugangsnummer NM_006781). Es wurde prädiziert, dass das Gen ein basisches Protein kodiert und auf Chromosom 6 in der Nähe einer für einen MHC-Komplex kodierenden Sequenz (C6orf10) lokalisiert ist (Stammers M. et al., *Immunogenetics* 51(4-5):373-82, 2000). Erfindungsgemäß wurde gezeigt, dass die vorbeschriebene Sequenz fehlerhaft ist. Die erfindungsgemäße Sequenz weist signifikante Sequenzunterschiede zu der bekannten Sequenz auf. Erfindungsgemäß wurden 3 verschiedene Splicingvarianten kloniert. Die Unterschiede in den Nukleotidsequenzen der erfindungsgemäß aufgefundenen TSBP-Varianten (SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33) zu der bekannten Sequenz (NM_006781, SEQ ID NO:29) sind in Abb. 7 gezeigt (Unterschiede fett dargestellt). Sie führen zu Leserasterverschiebungen, so dass sich die Proteine, die durch die erfindungsgemäß aufgefundenen TSBP-Varianten kodiert werden (SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36) substantiell von dem vorbeschriebenen Protein (SEQ ID NO:30) unterscheiden (Abb. 8).

Für dieses Antigen wurde erfindungsgemäß eine strikte transkriptionale Repression in Normalgeweben bestätigt (PCR-primers 5'-TCTAGCACTGTCTCGATCAAG-3' und 5'-TGTCCTCTTGGTACATCTGAC-3'). Allerdings wurde in 25 untersuchten Normalgeweben außer in Testis auch in normalem Lymphknotengewebe TSBP exprimiert. Erfindungsgemäß wurde auch für TSBP eine ektope Aktivierung in Tumoren nachgewiesen, weshalb es sich als Tumormarker bzw. Tumor-assoziiertes Antigen qualifiziert (Tabelle 3).

TSBP-Expression findet sich zwar in primärem Tumorgewebe aber nicht in permanenten Zelllinien aus entsprechenden Tumorentitäten. Außerdem liegt das Gen in direkter Nachbarschaft zu Notch 4, das eine spezifische Expression in Arterien aufweist und in die vaskuläre Morphogenese involviert ist. Dies sind signifikante Hinweise dafür, dass es sich hier um einen Marker für spezifische Endothelzellen handelt. TSBP kann daher als potentieller Marker für Tumorendothelien und für neovaskuläres Targeting dienen.

Mithin kann der Promotor von TSBP an ein anderes Genprodukt kloniert werden, dessen selektive Expression im Lymphknoten erwünscht ist.

Die Analyse der TSBP-Antigen-Expression mit spezifischen Antikörpern bestätigte die selektive Lokalisation des Proteins in Testis und Lymphknoten sowie in Melanomen und

Bronchialkarzinomen. Darüber hinaus zeigten immunhistologische Untersuchungen mit GFP-getagtem TSBP eine ausgeprägte perinukleäre Akkumulation.

Tabelle 3. Expression von TSBP in Tumoren

Gewebe	insgesamt getestet	Positiv	%
Melanom	12	2	16
Mammakarzinome	15	0	-
Kolorektale Tumoren	15	0	-
Prostatakarzinome	8	0	-
Bronchialkarzinome	7	17	41
Nierenzellkarzinome	7	0	-
Ovarialkarzinome	7	0	-
Schilddrüsenkarzinome	4	0	-
Zervixkarzinome	6	0	-
Melanom Zelllinien	8	0	-
Bronchialkarzinom Zelllinien	6	0	-

Beispiel 4: Identifizierung von MS4A12 als neues TumorAntigen

MS4A12 (SEQ ID NO:37, Zugangsnummer NM_017716) und sein Translationsprodukt (SEQ ID NO:38) sind als Mitglieder einer Multigen-Familie mit Verwandtschaft zum B-Zell spezifischen Antigen CD20, dem hämatopoesezell-spezifischen Protein HTm4, und der β -Kette des high-affinity IgE-Rezeptors vorbeschrieben. Als Charakteristikum besitzen alle Familienmitglieder mindestens vier potentielle Transmembrandomänen, sowohl der C- als auch der N-Terminus sind cytoplasmatisch (Liang Y. et al., *Immunogenetics* 53(5):357-68, 2001; Liang Y. & Tedder, *Genomics* 72(2):119-27, 2001). Erfindungsgemäß wurden RT-PCR Untersuchungen für MS4A12 durchgeführt. Die Primer wurden basierend auf der veröffentlichten MS4A12-Sequenz (NM_017716) ausgewählt (sense: CTGTGTCAGCATCCAAGGAGC, antisense: TTCACCTTTGCCAGCATGTAG). In den getesteten Geweben konnte eine Expression nur in Testis, Kolon (6/8) und kolorektalen

Karzinomen (Kolon-Ca's) (16/20) sowie in Kolon-Metastasen nachgewiesen (12/15) werden (Abb. 9).

Die hohe Inzidenz in Kolon-Metastasen machen TSBP zu einem attraktiven diagnostischen und therapeutischen Target. Für die Herstellung von monoklonalen Antikörpern und kleiner chemischer Inhibitoren eignet sich erfindungsgemäß besonders der pädizierte extrazelluläre Bereich der die Proteinsequenz GVAGQDYWAVLSGKG (SEQ ID NO:83) umfasst. Die intrazelluläre Lokalisation des MS4A12-Proteins an der Zellmembran wurde erfindungsgemäß auch durch Fluoreszenzüberlagerung mit Plasmamembranmarkern in der konfokalen Immunfluoreszenz bestätigt.

Tabelle 4. Expression von MS4A12 in Normalgeweben und kolorektalen Karzinomen und Metastasen

Ileum	+
Kolon	+
Leber	-
Lunge	-
Lymphknoten	-
Magen	-
Milz	-
Nebenniere	-
Niere	-
Ösophagus	-
Ovar	-
Rektum	+
Testis	+
Thymus	-
Haut	-
Mamma	-
Pankreas	-
PBMC	-
PBMC akt.	-
Prostata	-
Schilddrüse	-
Tube	-
Uterus	-
Grosshirn	-
Kleinhirn	-
Kolorektale Tumoren	16/20
Kolorektale Tumoren Metastasen	12/15

Somit ist MS4A12 ein zellmembranständiges Differenzierungsantigen für normales Kolon-Epithel, das auch in kolorektalen Tumoren und Metastasen exprimiert wird.

5 Beispiel 5: Identifizierung von BRCO1 als neues TumorAntigen

BRCO1 und sein Translationsprodukt sind nicht vorbeschrieben. Das erfindungsgemäße Datamining-Verfahren ergab das EST (expressed sequence tag) AI668620. Mit spezifischen Primern (sense: CTTGCTCTGAGTCATCAGATG, antisense: CACAGAATATGAGCCATACAG) wurden RT-PCR Studien zur Expressionsanalyse durchgeführt. Erfindungsgemäß wurde spezifische Expression in testikulärem Gewebe, sowie zusätzlich in normaler Brustdrüse gefunden (Tabelle 5). In allen anderen Geweben ist dieses Antigen transkriptionell reprimiert. In Brustdrüsentumoren wird es ebenfalls (20 von 20) nachgewiesen. In Brusttumoren ist BRCO1 im Vergleich zu der Expression in normalem Brustdrüsengewebe deutlich überexprimiert (Abb. 10).

Durch elektronische Vollängerklonierung unter Nutzung von EST-contigs (folgende EST wurden inkorporiert AW137203, BF327792, BF327797, BE069044, BF330665) gelang erfindungsgemäß die Klonierung von mehr als 1500 bp dieses Transkriptes (SEQ ID NO:39). Die Sequenz kartiert auf Chromosom 10p11-12. In der gleichen Region in unmittelbarer Nähe ist bereits das Gen für ein Mamma-DifferenzierungsAntigen NY-BR-1 beschrieben worden (NM_052997; Jager, D. et al., *Cancer Res.* 61(5):2055-61, 2001).

Tabelle 5. Expression von BRC01 in Normalgeweben und Brusttumoren

Ileum	-
Kolon	-
Leber	-
Lunge	-
Lymphknoten	-
Magen	-
Milz	-
Nebenniere	-
Niere	-
Ösophagus	-
Ovar	-
Rektum	-
Testis	+
Thymus	-
Haut	-
Mamma	+
Pankreas	-
PBMC	-
PBMC akt.	-
Prostata	-
Schilddrüse	-
Tube	-
Uterus	-
Grosshirn	-
Kleinhirn	-
Mammakarzinome	++ (20/20)

- 5 In matched pair (Mama-Karzinom und benachbartes Normalgewebe) Untersuchungen zeigte sich erfindungsgemäß in 70 % der Mama-Karzinome eine BRC01 Überexpression im Vergleich zum Normagewebe.

Somit ist BRC01 ein neues DifferenzierungsAntigen für normales Brustdrüsenepithel, das in
10 Brusttumoren überexprimiert wird.

Beispiel 6: Identifizierung von TPX1 als neues TumorAntigen

Die Sequenz von TPX1 (Acc-Nr NM_003296; SEQ ID NO:40) und seines
15 Translationsprodukts (SEQ ID NO:41) sind bekannt. Das Antigen ist bisher als lediglich Testis-spezifisch beschrieben worden und zwar als Element der äußeren Fibern und des Akrsosoms von Spermien. Ihm wurde bisher eine Rolle als Adhäsionsmolekül bei der

Anheftung von Spermien an Sertoli-Zellen zugeschrieben (O'Bryan, M.K. et al., *Mol. Reprod. Dev.* 58(1):116-25, 2001; Maeda, T. et al., *Dev. Growth Differ.* 41(6):715-22, 1999). Erfindungsgemäß wurde erstmals die aberrante Expression von TPX1 in soliden Tumoren gezeigt (Tabelle 6). Aufgrund der ausgeprägten Aminosäure Homologie zwischen TPX1 und dem Neutrophilen-spezifischen Matrix -Glykoprotein SGP 28 (Kjeldsen et al., *FEBS Lett* 380:246-259, 1996) eignen sich für die Herstellung diagnostischer und therapeutischer Moleküle erfindungsgemäß TPX1-spezifische Proteinsequenzen, die das Peptid SREVTTNAQR (SEQ ID NO:84) umfassen.

10 Tabelle 6. Expression von TPX1 in Tumoren

Gewebe	insgesamt getestet	Positive	%
Melanom	16	1	6
Mammakarzinome	20	3	15
Kolorektale Tumoren	20	0	0
Prostatakarzinome	8	3	37
Bronchialkarzinome	17	2	11
Nierenzellkarzinome	7	1	14
Ovarialkarzinome	7	1	14
Schilddrüsenkarzinome	4	0	0
Zervixkarzinome	6	1	16
Melanom Zelllinien	8	2	25
Bronchialkarzinom Zelllinien	6	1	16

15 Beispiel 7: Identifizierung von BRCO2 als neues Tumor-Genprodukt

BRCO2 und sein Translationsprodukt sind nicht vorbeschrieben. Das erfindungsgemäße Verfahren ergab die ESTs (expressed sequence tag) BE069341, BF330573 und AA601511. Mit spezifischen Primern (sense: AGACATGGCTCAGATGTGCAG, antisense: GGAAATTAGCAAGGCTCTCGC) wurden RT-PCR Studien zur Expressionsanalyse durchgeführt. Erfindungsgemäß wurde spezifische Expression in testikulärem Gewebe, sowie

zusätzlich in normaler Brustdrüse gefunden (Tabelle 7). In allen anderen Geweben ist dieses Genprodukt transkriptionell reprimiert. In Brustdrüsentumoren wird es ebenfalls nachgewiesen. Durch elektronische Vollängklonierung unter Nutzung von EST-contigs (folgende EST wurden inkorporiert BF330573, AL 044891 und AA601511) gelang

5 erfindungsgemäß die Klonierung von 1300 bp dieses Transkriptes (SEQ ID 62). Die Sequenz kartiert auf Chromosom 10p11-12. In der gleichen Region in unmittelbarer Nähe ist bereits das Gen für ein Mamma-DifferenzierungsGenprodukt NY-BR-1 beschrieben worden (NM_052997; Jager, D. et al., *Cancer Res.* 61(5):2055-61, 2001) und hier liegt das unter

10 Beispiel 6 vorbeschriebene BRCO1. Weiterführende genetische Analysen zeigten erfindungsgemäß, dass die unter SEQ ID NO:62 aufgeführte Sequenz den bisher nicht beschriebenen 3' untranslatierten Bereich des NY-BR-1 Gens repräsentiert.

15

20

25

30

Tabelle 7. Expression von BRCO2 in Normalgeweben und Brusttumoren

Gewebe	Expression
Testis	+
Mamma	+
Haut	-
Leber	-
Prostata	-
Thymus	-
Hirn	-
Lunge	-
Lymphknoten	-
Milz	-
Nebenniere	-
Ovar	-
Leukozyten	-
Kolon	-
Ösophagus	-
Uterus	-
Skelettmuskel	-
Nebenhoden	-
Harnblase	-
Niere	-
Mamma-Ca	+

- 5 BRCO2 ist ein neues Differenzierungs-Genprodukt für normales Brustdrüsenepithel, das auch in Brusttumoren exprimiert wird.

Beispiel 8: Identifizierung von PCSC als neues Tumor-Genprodukt

10

PCSC (SEQ_ID_63) und sein Translationsprodukt sind nicht vorbeschrieben. Das erfindungsgemäße Datamining-Verfahren ergab das EST (expressed sequence tag)

BF064073. Mit spezifischen Primern (sense: TCAGGTATTCCTGCTCTTAC, antisense: TGGGCAATTCTCTCAGGCTTG) wurden RT-PCR Studien zur Expressionsanalyse durchgeführt. Erfindungsgemäß wurde spezifische Expression in normalem Kolon, sowie zusätzlich in Kolonkarzinomen gefunden (Tabelle 5). In allen anderen Geweben ist dieses

5 Genprodukt transkriptionell reprimiert. PCSC kodiert für zwei putative ORFs (SEQ_ID_64 und SEQ_ID_65). Sequenzanalyse von SEQ_ID_64 ergab eine strukturelle Homologie zu CXC-Cytokinen. Darüber hinaus wurden 4 alternative PCSC- cDNA- Fragmente kloniert (SEQ ID NO:85-88). Dabei enthält erfindungsgemäß jede cDNA 3 putative ORFs, die für die in SEQ ID NO:89-100 gezeigten Polypeptide kodieren.

10

Tabelle 8. Expression von PCSC in Normalgeweben und kolorektalen Karzinomen

Leum	+
Kolon	+
Leber	-
Lunge	-
Lymphknoten	-
Magen	-
Milz	-
Nebenniere	-
Niere	-
Ösophagus	-
Ovar	-
Rektum	+
Testis	-
Thymus	-
Haut	-
Mamma	-
Pankreas	-
PBMC	-
PBMC akt.	-
Prostata	-
Schilddrüse	-
Tube	-
Uterus	-
Grosshirn	-
Kleinhirn	-
Kolorektale Tumoren	19/20
Kolorektale Tumoren	15/15
Metastasen	

Somit ist PCSC ein Differenzierungsantigen für normales Kolon-Epithel, das auch in kolorektalen Tumoren sowie in allen untersuchten Kolon-Metastasen exprimiert wird. Die erfindungsgemäß in allen kolorektalen Metastasen nachgewiesene PCSC-Expression machen dieses Tumorantigen zu einem sehr interessanten Target für die Prophylaxe und Behandlung von metastasierenden Kolon- Tumoren.

Beispiel 9: Identifizierung von SGY-1 als neues Tumorantigen

Die Sequenzen des Transkripts von SGY-1 (SEQ ID NO:70) und seines Translationsprodukt (SEQ ID NO:71) sind in GenBank unter der Zugangsnummer AF177398 veröffentlicht (Krupnik et al., *Gene* 238, 301-313, 1999). Soggy-1 ist vorbeschrieben als Mitglied der Dickkopf-Protein Familie, welche als Inhibitoren und Antagonisten der Wnt-Familie von Proteinen wirken. Die Wnt-Proteine wiederum haben wichtige Funktionen bei der Embryonalentwicklung. Basierend auf der Sequenz von SGY-1 (SEQ ID NO:70) wurden erfindungsgemäß PCR-Primer generiert (5'-CTCCTATCCATGATGCTGACG-3' und 5'-CCTGAGGATGTACAGTAAGTG-3') und für RT-PCR-Analysen (95° 15min; 94° 1 min; 63° 1 min; 72° 1 min; 35 Zyklen) in einer Reihe von humanen Geweben eingesetzt. Es zeigte sich, dass die Expression in Normalgeweben auf Testis beschränkt ist. Wie für die anderen eCT beschrieben, konnte erfindungsgemäß gezeigt werden, dass SGY-1 ektop in einer Reihe von Tumorgeweben aktiviert wird; vgl. Tabelle 9.

Tabelle 9. Expression von SGY-1 in Tumoren

Gewebe	insgesamt getestet	Positiv	%
Melanom	16	4	25
Mammakarzinome	20	4	20
Kolorektale Tumoren	20	0	0
Prostatakarzinome	8	1	13
Bronchialkarzinome	32	3	18
Nierenzellkarzinome	7	0	0
Ovarialkarzinome	7	4	57
Schilddrüsenkarzinome	4	0	0
Zervixkarzinome	6	2	33
Melanom Zelllinien	8	2	25
Bronchialkarzinom Zelllinien	6	2	33
Mammakarzinom Zelllinien			

5 Beispiel 10: Identifizierung von MORC als neues Tumorantigen

Die Sequenzen des Transkripts von MORC (SEQ ID NO:74) und seines Translationsprodukt (SEQ ID NO:75) sind in GenBank unter der Zugangsnummer XM_037008 veröffentlicht (Inoue et al., *Hum Mol Genet. Jul;8(7):1201-7, 1999*).

- 10 MORC ist ursprünglich beschrieben als involviert in die Spermatogenese. Mutation dieses Proteins im Maussystem führt zur Gonadenunterentwicklung.

Basierend auf der Sequenz von MORC (SEQ ID NO:74) wurden erfindungsgemäß PCR-Primer generiert (5'-CTGAGTATCAGCTACCATCAG-3' und 5'-TCTGTAGTCCTTCACATATCG-3') und für RT-PCR-Analysen (95° 15min; 94° 1 min; 63°

- 15 1 min; 72° 1 min; 35 Zyklen) in einer Reihe von humanen Geweben eingesetzt. Es zeigte sich, dass die Expression in Normalgeweben auf Testis beschränkt ist. Wie für die anderen eCT beschrieben, konnte erfindungsgemäß gezeigt werden, dass MORC ekto in einer Reihe von Tumorgeweben aktiviert wird; vgl. Tabelle 10.

Tabelle 10. Expression von MORC in Tumoren

Gewebe	insgesamt getestet	Positiv	%
Melanom	16	3	18
Mammakarzinome	20	0	0
Kolorektale Tumoren	20	0	0
Prostatakarzinome	8	0	0
Bronchialkarzinome	17	3	18
Nierenzellkarzinome	7	0	0
Ovarialkarzinome	7	1	14
Schilddrüsenkarzinome	4	0	0
Zervixkarzinome	6	0	0
Melanom Zelllinien	8	1	12
Bronchialkarzinom Zelllinien	6	1	17

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das die Expression oder Aktivität eines Tumor-assoziierten Antigens hemmt, wobei das Tumor-assoziierte Antigen
5 eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:
 - (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOS: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70, 74, 85-88 einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,
 - 10 (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
 - (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und
 - (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.
- 15 2. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel mit tumorhemmender Aktivität, das selektiv ist für Zellen, die eine Expression oder abnormale Expression eines tumorassoziierten Antigens aufweisen, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist,
20 bestehend aus
 - (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOS: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70, 74, 85-88, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,
 - (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a)
25 hybridisiert,
 - (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und
 - (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.
- 30 3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei das Mittel die Induktion des Zelltods, die Reduktion des Zellwachstums, eine Schädigung der Zellmembran oder eine Sekretion von Zytokinen bewirkt.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Mittel eine Antisense-Nukleinsäure ist, die selektiv mit der Nukleinsäure hybridisiert, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert.
- 5 5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Mittel ein Antikörper ist, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei das Mittel ein komplementaktivierender Antikörper ist, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen
10 bindet.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das bei einer Verabreichung selektiv die Menge an Komplexen zwischen einem HLA-Molekül und einem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon erhöht, wobei das Tumor-assoziierte
15 Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:
- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70, 74, 85-88, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,
- 20 (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und
- (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.
- 25 8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7, wobei das Mittel einen oder mehrere Bestandteile umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus:
- (i) dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon,
- (ii) einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon kodiert,
- 30 (iii) einer Wirtszelle, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimiert, und
- (iv) isolierten Komplexen zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem HLA-Molekül.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, 2 oder 7, wobei das Mittel mehrere Mittel umfasst, die jeweils selektiv die Expression oder Aktivität verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene hemmen, jeweils selektiv für Zellen sind, die verschiedene Tumor-assoziierte Antigene exprimieren oder die Menge an Komplexen zwischen HLA-Molekülen und verschiedenen Tumor-assoziierten Antigenen oder Teilen davon erhöhen, wobei mindestens eines der Tumor-assoziierten Antigene eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70, 74, 85-88, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend einen oder mehrer Bestandteile, die aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus:

(i) einem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon,

(ii) einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon kodiert,

(iii) einem Antikörper, der an ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon bindet,

(iv) einer Antisense-Nukleinsäure, die spezifisch mit einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, hybridisiert,

(v) einer Wirtszelle, die ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon exprimiert, und

(vi) isolierten Komplexen zwischen einem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem HLA-Molekül,

wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70, 74, 85-88, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

5 11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 10, wobei die Nukleinsäure unter (ii) in einem Expressionsvektor vorliegt.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 10, wobei die Nukleinsäure unter (ii) funktionell mit einem Promotor verbunden ist.

10

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 10, wobei die Wirtszelle das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon sekretiert.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 10, wobei die Wirtszelle
15 zusätzlich ein HLA-Molekül exprimiert, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 14, wobei die Wirtszelle das HLA-Molekül und/oder das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon rekombinant
20 exprimiert.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 14, wobei die Wirtszelle das HLA-Molekül endogen exprimiert.

25 17. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8, 10, 14 oder 16, wobei die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle ist.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 17, wobei die Antigen-präsentierende Zelle eine dendritische Zelle oder ein Makrophage ist.

30

19. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8, 10 und 13-18, wobei die Wirtszelle nicht-proliferativ ist.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 10, wobei der Antikörper ein monoklonaler Antikörper ist.
21. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 10, wobei der Antikörper
5 ein chimärer oder humanisierter Antikörper ist.
22. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 10, wobei der Antikörper ein Fragment eines natürlichen Antikörpers ist.
- 10 23. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 10, wobei der Antikörper mit einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel gekoppelt ist.
24. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4 oder 10, wobei die Antisense-Nukleinsäure eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure,
15 die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfasst.
25. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 und 10-13, wobei das durch die pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellte Tumor-assoziierte Antigen oder der Teil davon an MHC-Moleküle auf der Oberfläche von Zellen bindet, die eine
20 abnormale Menge des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon exprimieren.
26. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 25, wobei die Bindung eine cytolytische Reaktion hervorruft und/ oder eine Cytokinausschüttung induziert
- 25 27. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-26, ferner umfassend einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder ein Adjuvans.
28. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 27, wobei das Adjuvans Saponin, GM-CSF, CpG, Zytokin oder ein Chemokin ist.
- 30 29. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-28, die zur Behandlung einer Erkrankung eingesetzt werden kann, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet.

30. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 29, wobei die Erkrankung Krebs ist.

5 31. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 29, wobei die Erkrankung ein Lungentumor, ein Brusttumor, ein Prostatatumor, ein Melanom, ein Colontumor, eine Metastase eines Colontumors, ein Nierenzellkarzinom oder ein Zervixkarzinom, ein Colocarcinom oder ein Mammacarcinom ist.

10 32. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-31, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 6-13, 14-18, 22-24, 30, 34-36, 38, 41, 58-61, 64, 65, 71, 75, 80-84, 89-100 einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist.

15 33. Verfahren zur Diagnose einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend

(i) den Nachweis einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon, und/oder

(ii) den Nachweis des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, und/oder

20 (iii) den Nachweis eines Antikörpers gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder eines Teils davon und/oder

(iv) den Nachweis von cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon spezifisch sind in einer aus einem Patienten isolierten biologischen Probe, wobei

25 das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70, 74, 85-88, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

30 (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

34. Verfahren nach Anspruch 33, wobei der Nachweis

(i) die Kontaktierung der biologischen Probe mit einem Mittel, das spezifisch an die Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder den Teil davon, an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon, an den Antikörper oder an die cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten bindet, und

(ii) den Nachweis der Komplexbildung zwischen dem Mittel und der Nukleinsäure oder dem Teil davon, dem Tumor-assoziierten Antigen oder dem Teil davon, dem Antikörper oder den cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten umfasst.

35. Verfahren nach Anspruch 33 oder 34, wobei der Nachweis mit dem Nachweis in einer vergleichbaren normalen biologischen Probe verglichen wird.

36. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-35, wobei sich die Erkrankung durch die Expression oder abnormale Expression mehrerer verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene auszeichnet und der Nachweis einen Nachweis mehrerer Nukleinsäuren, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene kodieren, oder von Teilen davon, den Nachweis der mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder von Teilen davon, den Nachweis mehrerer Antikörper, die an die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder an Teile davon binden, oder den Nachweis mehrerer cytotoxischer oder Helfer-T-Lymphozyten, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene spezifisch sind, umfasst.

37. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-36, wobei der Nachweis der Nukleinsäure oder des Teils davon mit einer Polynukleotid-Sonde erfolgt, die spezifisch mit der Nukleinsäure oder dem Teil davon hybridisiert.

38. Verfahren nach Anspruch 37, wobei die Polynukleotid-Sonde eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfasst.

39. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-36, wobei der Nachweis der Nukleinsäure oder des Teils davon durch selektive Amplifikation der Nukleinsäure oder des Teils davon erfolgt.

40. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-36, wobei das nachzuweisende Tumor-assozierte Antigen oder der Teil davon in einem Komplex mit einem MHC-Molekül vorliegt.

41. Verfahren nach Anspruch 40, wobei das MHC-Molekül ein HLA-Molekül ist.

5

42. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-36 und 40-41, wobei der Nachweis des Tumor-assozierten Antigens oder des Teils davon mit einem Antikörper erfolgt, der spezifisch an das Tumor-assozierte Antigen oder den Teil davon bindet.

10 43. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-36, wobei der Nachweis des Antikörpers mit einem Protein oder Peptid erfolgt, das spezifisch an den Antikörper bindet.

44. Verfahren zur Bestimmung der Regression, des Verlaufs oder des Ausbruchs einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assozierten Antigens auszeichnet, umfassend die Überwachung einer Probe aus einem Patienten, der die Erkrankung aufweist oder in Verdacht steht, an der Erkrankung zu erkranken in Bezug auf einen oder mehrere Parameter, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

20 (i) der Menge der Nukleinsäure, die für das Tumor-assozierte Antigen kodiert, oder eines Teil davon,

(ii) der Menge des Tumor-assozierten Antigens oder eines Teils davon,

(iii) der Menge an Antikörpern, die an das Tumor-assozierte Antigen oder einen Teil davon binden, und

25 (iv) der Menge an cytolytischen oder Cytokin-ausschüttenden T-Zellen, die für einen Komplex zwischen dem Tumor-assozierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind, wobei das Tumor-assozierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

30 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70, 74, 85-88, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

45. Verfahren nach Anspruch 44, wobei das Verfahren die Bestimmung des oder der Parameter zu einem ersten Zeitpunkt in einer ersten Probe und zu einem zweiten Zeitpunkt in einer weiteren Probe umfasst und durch einen Vergleich der beiden Proben der Verlauf der Erkrankung ermittelt wird.

46. Verfahren nach Anspruch 44 oder 45, wobei die Erkrankung sich durch die Expression oder abnormale Expression mehrerer verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene auszeichnet und die Überwachung eine Überwachung

(i) der Menge mehrerer Nukleinsäuren, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene kodieren, oder von Teilen davon,

(ii) der Menge der mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder von Teilen davon,

(iii) der Menge mehrerer Antikörper, die an die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder an Teile davon binden, und/oder

(iv) der Menge mehrerer cytolytischer oder Cytokine-ausschüttender T-Zellen, die für Komplexe zwischen den mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigenen oder von Teilen davon und MHC-Molekülen spezifisch sind, umfasst.

47. Verfahren nach einem der Ansprüche 44-46, wobei die Überwachung der Menge der Nukleinsäure oder des Teils davon mit einer Polynukleotid-Sonde erfolgt, die spezifisch mit der Nukleinsäure oder dem Teil davon hybridisiert.

48. Verfahren nach Anspruch 47, wobei die Polynukleotid-Sonde eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfasst.

49. Verfahren nach einem der Ansprüche 44-46, wobei die Überwachung der Menge der Nukleinsäure oder des Teils davon durch selektive Amplifikation der Nukleinsäure oder des Teils davon erfolgt.

50. Verfahren nach einem der Ansprüche 44-46, wobei die Überwachung der Menge des Tumor-assoziierten Antigens oder des Teils davon mit einem Antikörper erfolgt, der spezifisch an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet.
- 5 51. Verfahren nach einem der Ansprüche 44-46, wobei die Überwachung der Menge an Antikörpern mit einem Protein oder Peptid erfolgt, das spezifisch an den Antikörper bindet.
52. Verfahren nach einem der Ansprüche 44-46, wobei die Überwachung der Menge an cytolytischen oder Cytokin-ausschüttenden T-Zellen mit einer Zelle erfolgt, die den
10 Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder dem Teil davon und einem MHC-Molekül präsentiert.
53. Verfahren nach einem der Ansprüche 37-38, 42-43, 47-48 und 50-52, wobei die Polynukleotid-Sonde, der Antikörper, das Protein oder Peptid oder die Zelle nachweisbar
15 markiert sind.
54. Verfahren nach Anspruch 53, wobei der nachweisbare Marker ein radioaktiver Marker oder ein Enzymmarker ist.
- 20 55. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-54, wobei die Probe Körperflüssigkeit und/oder Körpergewebe umfasst.
56. Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend die
25 Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-32, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:
- 30 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70, 74, 85-88, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

57. Verfahren zur Behandlung, Diagnose oder Überwachung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend die Verabreichung eines Antikörpers, der an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon bindet und mit einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel gekoppelt ist, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

5 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend
10 aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70, 74, 85-88, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

15 (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

58. Verfahren nach Anspruch 42, 50 oder 57, wobei der Antikörper ein monoklonaler Antikörper ist.

59. Verfahren nach Anspruch 42, 50 oder 57, wobei der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper ist.

60. Verfahren nach Anspruch 42, 50 oder 57, wobei der Antikörper ein Fragment eines natürlichen Antikörpers ist.

61. Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend:

30 (i) die Entfernung einer Probe mit immunreaktiver Zellen aus dem Patienten,
(ii) die Kontaktierung der Probe mit einer Wirtszelle, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimiert, unter Bedingungen, die eine Produktion cytolytischer oder Cytokine-ausschüttender T-Zellen gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon begünstigen, und

(iii) das Einbringen der cytolytischen oder Cytokine-ausschüttenden T-Zellen in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, Zellen zu lysieren, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

- 5 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70, 74, 85-88, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- 10 (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und
- (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

62. Verfahren nach Anspruch 61, wobei die Wirtszelle ein HLA-Molekül rekombinant
15 exprimiert, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon bindet.

63. Verfahren nach Anspruch 62, wobei die Wirtszelle ein HLA-Molekül endogen exprimiert, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon bindet.

20 64. Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend:

- (i) die Identifizierung einer Nukleinsäure, die von Zellen exprimiert wird, die mit der Erkrankung assoziiert sind, wobei die Nukleinsäure aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend
25 aus:
 - (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70, 74, 85-88, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,
 - (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a)
30 hybridisiert,
 - (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und
 - (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist,
- (ii) die Transfektion einer Wirtszelle mit der Nukleinsäure oder einem Teil davon,

(iii) die Kultivierung der transfizierten Wirtszelle für eine Expression der Nukleinsäure, und
(iv) das Einbringen der Wirtszellen oder eines Extrakts davon in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, die Immunreaktion gegen die Zellen des Patienten, die mit der Erkrankung assoziiert sind, zu erhöhen.

5

65. Verfahren nach Anspruch 64, ferner umfassend die Identifizierung eines MHC-Moleküls, das das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentiert, wobei die Wirtszelle das identifizierte MHC-Molekül exprimiert und das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentiert.

10

66. Verfahren nach Anspruch 64 oder 65, wobei die Immunreaktion eine B-Zellen-Reaktion oder eine T-Zellen-Reaktion umfasst.

15

67. Verfahren nach Anspruch 66, wobei die Immunreaktion eine T-Zellen-Reaktion ist, umfassend die Produktion cytolytischer oder Cytokine-ausschüttenden T-Zellen, die spezifisch für die Wirtszellen sind, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentieren oder spezifisch für Zellen des Patienten sind, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren.

20

68. Verfahren nach einem der Ansprüche 61-67, wobei die Wirtszellen nicht-proliferativ sind.

69. Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend:

25

(i) die Identifikation von Zellen aus dem Patienten, die abnormale Mengen des Tumor-assoziierten Antigens exprimieren,

(ii) die Isolierung einer Probe der Zellen,

(iii) die Kultivierung der Zellen, und

30

(iv) das Einbringen der Zellen in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, eine Immunreaktion gegen die Zellen auszulösen, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70, 74, 85-88, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

70. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-69, wobei die Erkrankung Krebs ist.

71. Verfahren zur Hemmung der Entwicklung von Krebs bei einem Patienten, umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-32.

72. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-71, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 6-13, 14-18, 22-24, 30, 34-36, 38, 41, 58-61, 64, 65, 71, 75, 80-84, 89-100 einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist.

73. Nukleinsäure, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 2-5, 20-21, 31-33, 37, 39, 54-57, 62, 63, 85-88 einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

74. Nukleinsäure, die für ein Protein oder Polypeptid kodiert, das eine Aminosäuresequenz umfasst, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 7-13, 14-18, 23-24, 34-36, 58-61, 64, 65, 89-100 einem Teil oder Derivat davon.

75. Rekombinantes DNA- oder RNA-Molekül, das eine Nukleinsäure nach Anspruch 73 oder 74 umfasst.

76. Rekombinantes DNA-Molekül nach Anspruch 75, wobei das rekombinante DNA-Molekül ein Vektor ist.

77. Rekombinantes DNA-Molekül nach Anspruch 76, wobei der Vektor ein viraler Vektor oder ein Bakteriophage ist.

78. Rekombinantes DNA-Molekül nach einem der Ansprüche 75-77, das ferner Expressionskontrollsequenzen umfasst, die die Expression der Nukleinsäure steuern.

79. Rekombinantes DNA-Molekül nach Anspruch 78, wobei die Expressionskontrollsequenzen homo- oder heterolog zu der Nukleinsäure sind.

80. Wirtszelle, die eine Nukleinsäure nach Anspruch 73 oder 74 oder ein rekombinantes DNA-Molekül nach einem der Ansprüche 75-79 umfasst.

81. Wirtszelle nach Anspruch 80, die ferner eine Nukleinsäure umfasst, die für ein HLA-Molekül kodiert.

82. Protein oder Polypeptid, das von einer Nukleinsäure nach Anspruch 73 kodiert wird.

83. Protein oder Polypeptid, das eine Aminosäuresequenz umfasst, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 7-13, 14-18, 23-24, 34-36, 58-61, 64, 65, 89-100 einem Teil oder Derivat davon.

84. Immunogenes Fragment des Proteins oder Polypeptids nach Anspruch 82 oder 83.

85. Fragment des Proteins oder Polypeptids nach Anspruch 82 oder 83, das an menschlichen HLA-Rezeptor oder menschlichen Antikörper bindet.

86. Mittel, das spezifisch an ein Protein oder Polypeptid oder an einen Teil davon bindet, wobei das Protein oder Polypeptid von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70, 74, 85-88, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

87. Mittel nach Anspruch 86, wobei das Protein oder Polypeptid eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 6-13, 14-18, 22-24, 30, 34-36, 38, 41, 58-61, 64, 65, 71, 75, 80-84, 89-100 einem Teil oder Derivat davon.

88. Mittel nach Anspruch 86 oder 87, wobei das Mittel ein Antikörper ist.

89. Mittel nach Anspruch 88, wobei der Antikörper ein monoklonaler, chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines Antikörpers ist.

90. Antikörper, der selektiv an einen Komplex aus:

(i) einem Protein oder Polypeptid oder einem Teil davon und

(ii) einem MHC-Molekül bindet, an das das Protein oder Polypeptid oder der Teil davon bindet, wobei der Antikörper nicht alleine an (i) oder (ii) bindet und das Protein oder Polypeptid von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70, 74, 85-88, einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

91. Antikörper nach Anspruch 90, wobei das Protein oder Polypeptid eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 6-13, 14-18, 22-24, 30, 34-36, 38, 41, 58-61, 64, 65, 71, 75, 80-84, 89-100, einem Teil oder Derivat davon.

92. Antikörper nach Anspruch 90 oder 91, wobei der Antikörper ein monoklonaler, chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines Antikörpers ist.

93. Konjugat zwischen einem Mittel nach einem der Ansprüche 86-89 oder einem Antikörper nach einem der Ansprüche 90-92 und einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel.

94. Konjugat nach Anspruch 93, wobei das therapeutische oder diagnostische Mittel ein Toxin ist.

95. Kit zum Nachweis der Expression oder abnormalen Expression eines Tumor-assoziierten Antigens, umfassend Mittel zum Nachweis

(i) der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon,
(ii) des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon,
(iii) von Antikörpern, die an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon binden, und/oder

(iv) von T-Zellen, die für einen Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70, 74, 85-88 einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

5 96. Kit nach Anspruch 95, wobei die Mittel zum Nachweis der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon Nukleinsäuremoleküle für die selektive Amplifikation der Nukleinsäure sind.

10 97. Kit nach Anspruch 96, wobei die Nukleinsäuremoleküle für die selektive Amplifikation der Nukleinsäure eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfassen.

98. Rekombinantes DNA-Molekül, umfassend eine Promotorregion, die von einer Nukleinsäuresequenz abgeleitet ist, die aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID NOs: 1-5, 19-21, 29, 31-33, 37, 39, 40, 54-57, 62, 63, 70, 74, 85-88 ausgewählt ist.

15 99. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das die Expression oder Aktivität des Tumorantigens TPTE SEQ ID NOs:19, 22 hemmt.

100. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das die Migrations- und Metastasierungsaktivität von TPTE hemmt.

20 101. Mittel nach Anspruch 99 oder 100, wobei das Mittel ein Antikörper ist.

102. Mittel nach Anspruch 101, wobei der Antikörper ein monoklonaler, chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines Antikörpers ist.

25 103. Antikörper, der an die extrazellulären Proteinbereiche umfassend die Sequenzen SEQ ID NOs:81-82 bindet.

30 104. Mittel nach Anspruch 99 oder 100, wobei das Mittel eine Antisense-Nukleinsäure ist, die selektiv mit der Nukleinsäure hybridisiert, die für TPTE kodiert.

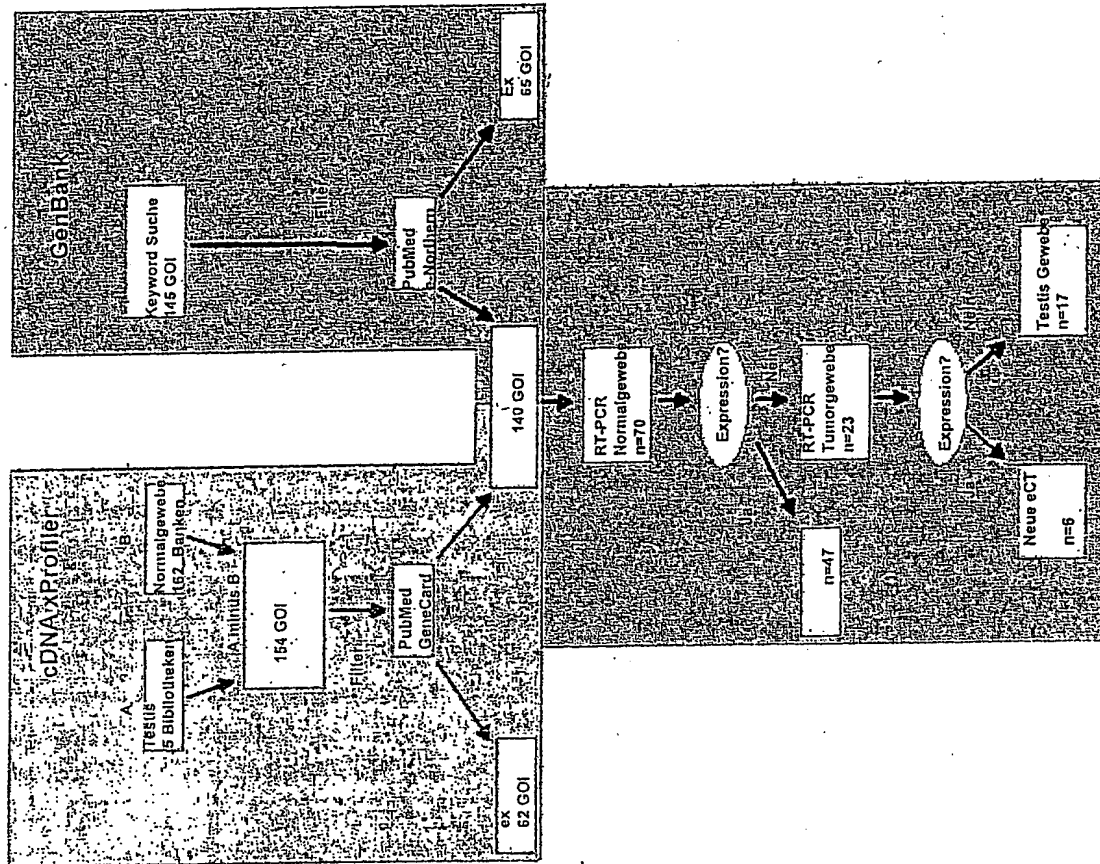
105. Mittel nach Anspruch 104, wobei die Antisense-Nukleinsäure eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für TPTE kodiert, umfasst.

106. Mittel nach Anspruch 99 oder 100, wobei das Mittel RNA Interferenz (RNAi) ist.

107. Mittel nach Anspruch 106, wobei RNAi eine sog. short hairpin Struktur (shRNA) enthält.
- 5 108. Mittel nach Anspruch 107, wobei shRNA durch Transkription nach Transfektion mit Expressionsvektoren entstehen.
109. Mittel nach Anspruch 107, wobei shRNA durch Transkription von Retroviren entsteht
- 10 110. Mittel nach Anspruch 107, wobei shRNA durch lentivirale Systeme vermittelt wird.
111. Mittel nach Anspruch 99 oder 100, wobei das Mittel ein kleines chemisches Molekül ist.
- 15 112. Mittel nach Anspruch 111, wobei die kleinen chemischen Moleküle an TPTE binden
113. Mittel nach Anspruch 112, wobei die kleinen chemischen Moleküle an die extrazellulären Bereiche umfassend SEQ ID NO:81-82 binden.
- 20 114. Verfahren zur Behandlung Diagnose oder Überwachung eines metastasierenden Tumors, der sich durch die Expression oder abnormaler Expression von TPTE auszeichnet, umfassend die Verabreichung eines Antikörpers, der an TPTE oder einen Teil davon bindet und mit einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel gekoppelt ist, wobei das TPTE eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird bestehend aus:
- 25 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfassend die SEQ ID NO:19 einem Teil oder Derivat davon ausgewählt ist,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist
- 30 und
- (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.
115. Verfahren nach Anspruch 114, wobei der Antikörper ein monoklonaler Antikörper ist.

116. Verfahren nach Anspruch 114, wobei der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper ist.

117. Verfahren nach Anspruch 114, wobei der Antikörper ein Fragment eines natürlichen
5 Antikörpers ist.



IN SILICO

- Identifikation von testis-spezifischen Antigenen im gesamten öffentlich zugänglichen Pool von Voll-Länge Genen

WET BENCH

- Validierung der Testis-Spezifität
- Analyse testis-spezifischer Gene in Tumoren

Abb.1

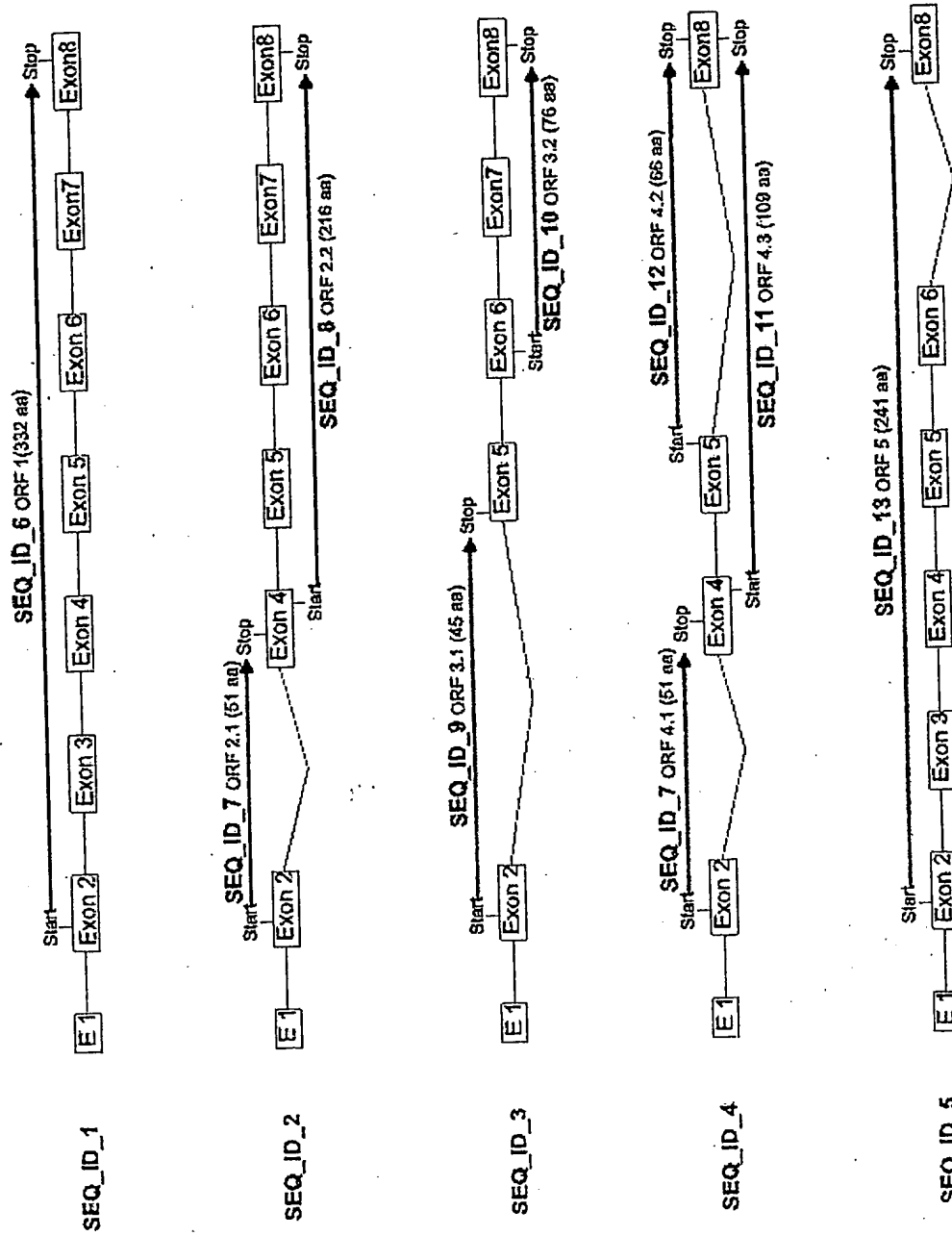


Abbildung 2

Abbildung 3

TPTE Splice-varianten

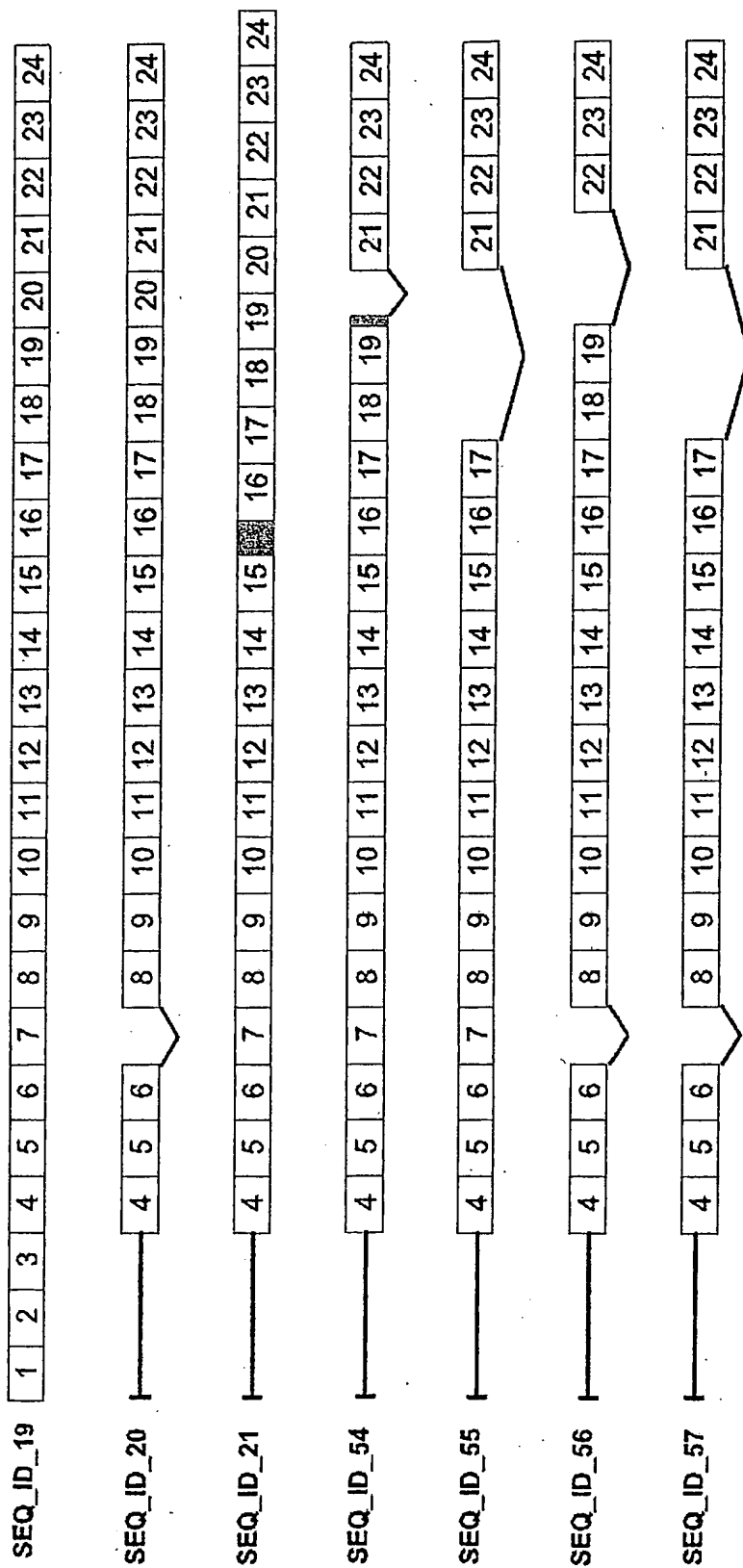


Abbildung 5

SEQ_ID_19	MNESPDPTDLAGVIELGPNDSPTSEFKGATEEAPAKESPHTSEFKGAARVSPISESVL	60
SEQ_ID_20	MNESPDPTDLAGVIELGPNDSPTSEFKGATEEAPAKES-----VL	42
SEQ_ID_21	MNESPDPTDLAGVIELGPNDSPTSEFKGATEEAPAKESPHTSEFKGAARVSPISESVL	60
SEQ_ID_58	MNESPDPTDLAGVIELGPNDSPTSEFKGATEEAPAKESPHTSEFKGAARVSPISESVL	60
SEQ_ID_59	MNESPDPTDLAGVIELGPNDSPTSEFKGATEEAPAKESPHTSEFKGAARVSPISESVL	60
SEQ_ID_60	MNESPDPTDLAGVIELGPNDSPTSEFKGATEEAPAKES-----VL	42
SEQ_ID_61	MNESPDPTDLAGVIELGPNDSPTSEFKGATEEAPAKES-----VL	42
SEQ_ID_19	ARLSKFEVEDAENVASYDSKIKKIVHSIVSSFAFGVGLVLLDVTLILAOLIFTSKSL	120
SEQ_ID_20	ARLSKFEVEDAENVASYDSKIKKIVHSIVSSFAFGVGLVLLDVTLILAOLIFTSKSL	102
SEQ_ID_21	ARLSKFEVEDAENVASYDSKIKKIVHSIVSSFAFGVGLVLLDVTLILAOLIFTSKSL	120
SEQ_ID_58	ARLSKFEVEDAENVASYDSKIKKIVHSIVSSFAFGVGLVLLDVTLILAOLIFTSKSL	120
SEQ_ID_59	ARLSKFEVEDAENVASYDSKIKKIVHSIVSSFAFGVGLVLLDVTLILAOLIFTSKSL	120
SEQ_ID_60	ARLSKFEVEDAENVASYDSKIKKIVHSIVSSFAFGVGLVLLDVTLILAOLIFTSKSL	102
SEQ_ID_61	ARLSKFEVEDAENVASYDSKIKKIVHSIVSSFAFGVGLVLLDVTLILAOLIFTSKSL	102
SEQ_ID_19	YIPLVRSISLALFPLMDVLLRVFVERRQVFSDLFWILDTAIIVILLVDDVYIIFD	180
SEQ_ID_20	YIPLVRSISLALFPLMDVLLRVFVERRQVFSDLFWILDTAIIVILLVDDVYIIFD	162
SEQ_ID_21	YIPLVRSISLALFPLMDVLLRVFVERRQVFSDLFWILDTAIIVILLVDDVYIIFD	180
SEQ_ID_58	YIPLVRSISLALFPLMDVLLRVFVERRQVFSDLFWILDTAIIVILLVDDVYIIFD	180
SEQ_ID_59	YIPLVRSISLALFPLMDVLLRVFVERRQVFSDLFWILDTAIIVILLVDDVYIIFD	180
SEQ_ID_60	YIPLVRSISLALFPLMDVLLRVFVERRQVFSDLFWILDTAIIVILLVDDVYIIFD	162
SEQ_ID_61	YIPLVRSISLALFPLMDVLLRVFVERRQVFSDLFWILDTAIIVILLVDDVYIIFD	162
SEQ_ID_19	IKLLRNIPRWTHLLRLRLIILLRIFHLPHQKRLKLIARRVSENKRRYTRDGFOLDLT	240
SEQ_ID_20	IKLLRNIPRWTHLLRLRLIILLRIFHLPHQKRLKLIARRVSENKRRYTRDGFOLDLT	222
SEQ_ID_21	IKLLRNIPRWTHLLRLRLIILLRIFHLPHQKRLKLIARRVSENKRRYTRDGFOLDLT	240
SEQ_ID_58	IKLLRNIPRWTHLLRLRLIILLRIFHLPHQKRLKLIARRVSENKRRYTRDGFOLDLT	240
SEQ_ID_59	IKLLRNIPRWTHLLRLRLIILLRIFHLPHQKRLKLIARRVSENKRRYTRDGFOLDLT	240
SEQ_ID_60	IKLLRNIPRWTHLLRLRLIILLRIFHLPHQKRLKLIARRVSENKRRYTRDGFOLDLT	222
SEQ_ID_61	IKLLRNIPRWTHLLRLRLIILLRIFHLPHQKRLKLIARRVSENKRRYTRDGFOLDLT	222
SEQ_ID_19	YVTERIIAMSPFSSGRQSFYRNPIKEVVRFLDKHRNHRYRVNLCSE-----	286
SEQ_ID_20	YVTERIIAMSPFSSGRQSFYRNPIKEVVRFLDKHRNHRYRVNLCSE-----	268
SEQ_ID_21	YVTERIIAMSPFSSGRQSFYRNPIKEVVRFLDKHRNHRYRVNLCSEMYITLYCATVDRRQ	300
SEQ_ID_58	YVTERIIAMSPFSSGRQSFYRNPIKEVVRFLDKHRNHRYRVNLCSE-----	286
SEQ_ID_59	YVTERIIAMSPFSSGRQSFYRNPIKEVVRFLDKHRNHRYRVNLCSE-----	286
SEQ_ID_60	YVTERIIAMSPFSSGRQSFYRNPIKEVVRFLDKHRNHRYRVNLCSE-----	268
SEQ_ID_61	YVTERIIAMSPFSSGRQSFYRNPIKEVVRFLDKHRNHRYRVNLCSE-----	268
SEQ_ID_19	-----ERAYDPKHFRNRVVRIMIDHNVPTLHQMVVFTKEVNEWMAQDLENIVAIHCKGGT	342
SEQ_ID_20	-----ERAYDPKHFRNRVVRIMIDHNVPTLHQMVVFTKEVNEWMAQDLENIVAIHCKGGT	324
SEQ_ID_21	ITAKERAYDPKHFRNRVVRIMIDHNVPTLHQMVVFTKEVNEWMAQDLENIVAIHCKGGT	360
SEQ_ID_58	-----ERAYDPKHFRNRVVRIMIDHNVPTLHQMVVFTKEVNEWMAQDLENIVAIHCKGGT	342
SEQ_ID_59	-----ERAYDPKHFRNRVVRIMIDHNVPTLHQMVVFTKEVNEWMAQDLENIVAIHCKGGT	342
SEQ_ID_60	-----ERAYDPKHFRNRVVRIMIDHNVPTLHQMVVFTKEVNEWMAQDLENIVAIHCKGGT	324
SEQ_ID_61	-----ERAYDPKHFRNRVVRIMIDHNVPTLHQMVVFTKEVNEWMAQDLENIVAIHCKGGT	324
SEQ_ID_19	DRTGTM/CAPLIASEICSTAKESLYYFGERATDKTHSEKFGVETPSQKRYVAYFAQVKH	402
SEQ_ID_20	DRTGTM/CAPLIASEICSTAKESLYYFGERATDKTHSEKFGVETPSQKRYVAYFAQVKH	384
SEQ_ID_21	DRTGTM/CAPLIASEICSTAKESLYYFGERATDKTHSEKFGVETPSQKRYVAYFAQVKH	420
SEQ_ID_58	DRTGTM/CAPLIASEICSTAKESLYYFGERATDKTHSEKFGVETPSQKRYVAYFAQVKH	395
SEQ_ID_59	G-----	342
SEQ_ID_60	DRTGTM/CAPLIASEICSTAKESLYYFGERATDKTHSEKFGVETP-----	370
SEQ_ID_61	G-----	325
SEQ_ID_19	LYNNWLPERRILFIKHFIIYSIPRYVRDLKIQIEMKKVVFSTISLGKCSVLNITTDKI	462
SEQ_ID_20	LYNNWLPERRILFIKHFIIYSIPRYVRDLKIQIEMKKVVFSTISLGKCSVLNITTDKI	444
SEQ_ID_21	LYNNWLPERRILFIKHFIIYSIPRYVRDLKIQIEMKKVVFSTISLGKCSVLNITTDKI	480
SEQ_ID_58	-----YVRDLKIQIEMKKVVFSTISLGKCSVLNITTDKI	379
SEQ_ID_59	-----SVLENITTDKI	381
SEQ_ID_60	-----YVRDLKIQIEMKKVVFSTISLGKCSVLNITTDKI	361
SEQ_ID_61	-----YVRDLKIQIEMKKVVFSTISLGKCSVLNITTDKI	361
SEQ_ID_19	LIDVFDGPPLYDDVKVQFFYSNLPTYDNCSEFYFWLHTSFIENNRLYLPKNELDNLHKQK	522
SEQ_ID_20	LIDVFDGPPLYDDVKVQFFYSNLPTYDNCSEFYFWLHTSFIENNRLYLPKNELDNLHKQK	504
SEQ_ID_21	LIDVFDGPPLYDDVKVQFFYSNLPTYDNCSEFYFWLHTSFIENNRLYLPKNELDNLHKQK	540
SEQ_ID_58	LIDVFDGPPLYDDVKVQFFYSNLPTYDNCSEFYFWLHTSFIENNRLYLPKNELDNLHKQK	439
SEQ_ID_59	LIDVFDGPPLYDDVKVQFFYSNLPTYDNCSEFYFWLHTSFIENNRLYLPKNELDNLHKQK	441
SEQ_ID_60	LIDVFDGPPLYDDVKVQFFYSNLPTYDNCSEFYFWLHTSFIENNRLYLPKNELDNLHKQK	421
SEQ_ID_61	LIDVFDGPPLYDDVKVQFFYSNLPTYDNCSEFYFWLHTSFIENNRLYLPKNELDNLHKQK	421
SEQ_ID_19	ARRIYPSDFAVEILFGEKMTSSDVAAGSD	551
SEQ_ID_20	ARRIYPSDFAVEILFGEKMTSSDVAAGSD	533
SEQ_ID_21	ARRIYPSDFAVEILFGEKMTSSDVAAGSD	569
SEQ_ID_58	ARRIYPSDFAVEILFGEKMTSSDVAAGSD	463
SEQ_ID_59	ARRIYPSDFAVEILFGEKMTSSDVAAGSD	470
SEQ_ID_60	ARRIYPSDFAVEILFGEKMTSSDVAAGSD	450
SEQ_ID_61	ARRIYPSDFAVEILFGEKMTSSDVAAGSD	450

1 SEQ_31	ATGACAGTCTTGGAATAA	90
2 SEQ_32	ATGACAGTCTTGGAATAA	90
3 SEQ_33	ATGACAGTCTTGGAATAA	90
4 SEQ_29	ATGACAGTCTTGGAATAA	90
1 SEQ_31	AAGCAAGTGTGAATGTA	180
2 SEQ_32	AAGCAAGTGTGAATGTA	180
3 SEQ_33	AAGCAAGTGTGAATGTA	180
4 NM_006781	AAGCAAGTGTGAATGTA	180
1 SEQ_31	TATTCACACAAAGTGAC	269
2 SEQ_32	TATTCACACAAAGTGAC	269
3 SEQ_33	TATTCACACAAAGTGAC	248
4 SEQ_29	TATTCACACAAAGTGAC	269
1 SEQ_31	ATCAAGTATTGCTTTAC	359
2 SEQ_32	ATCAAGTATTGCTTTAC	359
3 SEQ_33	ATCAAGTATTGCTTTAC	338
4 SEQ_29	ATCAAGTATTGCTTTAC	359
1 SEQ_31	GATGCAATTTCACAGAC	449
2 SEQ_32	GATGCAATTTCACAGAC	449
3 SEQ_33	GATGCAATTTCACAGAC	428
4 SEQ_29	GATGCAATTTCACAGAC	448
1 SEQ_31	ATATCCTGGATCCATNG	515
2 SEQ_32	ATATCCTGGATCCATNG	539
3 SEQ_33	ATATCCTGGATCCATNG	494
4 SEQ_29	ATATCCTGGATCCATNG	533
1 SEQ_31	TTTCACAGAGAACCGGCA	605
2 SEQ_32	TTTCACAGAGAACCGGCA	629
3 SEQ_33	TTTCACAGAGAACCGGCA	584
4 SEQ_29	TTTCACAGAGAACCGGCA	602

Abb. 7a

1 SEQ_31	TGGAAAAATC	695
2 SEQ_32	GGAAAAAACC	719
3 SEQ_33	TGGAAAAATC	674
4 SEQ_29	TGGAAAAATC	692
1 SEQ_31	AAATGTGGAGG	784
2 SEQ_32	AAATGTGGAGG	808
3 SEQ_33	AAATGTGGAGG	763
4 SEQ_29	AAATGTGGAGG	781
1 SEQ_31	AATCCTTGAA	874
2 SEQ_32	AATCCTTGAA	898
3 SEQ_33	AATCCTTGAA	853
4 SEQ_29	AATCCTTGAA	871
1 SEQ_31	TAGACAGTGA	963
2 SEQ_32	TAGACAGTGA	987
3 SEQ_33	TAGACAGTGA	942
4 SEQ_29	TAGACAGTGA	961
1 SEQ_31	AAGAAAAAGT	1053
2 SEQ_32	AAGAAAAAGT	1077
3 SEQ_33	AAGAAAAAGT	1032
4 SEQ_29	AAGAAAAAGT	1050
1 SEQ_31	ACGAAGAGTG	1143
2 SEQ_32	ACGAAGAGTG	1167
3 SEQ_33	ACGAAGAGTG	1122
4 SEQ_29	ACGAAGAGTG	1140
1 SEQ_31	AAGAAGAGTG	1233
2 SEQ_32	AAGAAGAGTG	1257
3 SEQ_33	AAGAAGAGTG	1212
4 SEQ_29	AAGAAGAGTG	1230

Abb. 7b

1	SEQ_36	MTVLEITLAVILTLGLAILAILLTRWARKQSEMYISRYSSSESRLLDYEDGKGRHAYSTQ8	-----EASKROYTPTNSLALS	83
2	SEQ_34	MTVLEITLAVILTLGLAILAILLTRWARKQSEMYISRYSSSESRLLDYEDGKGRHAYSTQ8	-----EASKROYTPTNSLALS	90
3	SEQ_35	MTVLEITLAVILTLGLAILAILLTRWARKQSEMYISRYSSSESRLLDYEDGKGRHAYSTQ8	-----EASKROYTPTNSLALS	90
4	NM_006781	MTVLEITLAVILTLGLAILAILLTRWARKQSEMYISRYSSSESRLLDYEDGKGRHAYSTQ8	-----EASKROYTPTNSLALS	90
1	SEQ_36	SSIALPQGSMSIKICLQTEEPFRTAGAMQFTAPIGATGPILKSQTIQVTPGPIVQYPGSN	-----AGPFSAPRGPPMAPIII	165
2	SEQ_34	SSIALPQGSMSIKICLQTEEPFRTAGAMQFTAPIGATGPILKSQTIQVTPGPIVQYPGSN	-----AGPFSAPRGPPMAPIII	172
3	SEQ_35	SSIALPQGSMSIKICLQTEEPFRTAGAMQFTAPIGATGPILKSQTIQVTPGPIVQYPGSN	-----AGPFSAPRGPPMAPIII	180
4	NM_006781	SSIALPQGSMSIKICLQTEEPFRTAGAMQFTAPIGATGPILKSQTIQVTPGPIVQYPGSN	-----AGPFSAPRGPPMAPIII	178
1	SEQ_36	SORTASQLAAPIIISORTARIPOVHTMDSSGKITLTPVVLTYGNDDELAKSCSKIQILKCGGTARSQNSREENKEALNDIIFTNSVE		255
2	SEQ_34	SORTASQLAAPIIISORTARIPOVHTMDSSGKITLTPVVLTYGNDDELAKSCSKIQILKCGGTARSQNSREENKEALNDIIFTNSVE		262
3	SEQ_35	SORTASQLAAPIIISORTARIPOVHTMDSSGKITLTPVVLTYGNDDELAKSCSKIQILKCGGTARSQNSREENKEALNDIIFTNSVE		270
4	NM_006781	SORTASQLAAPIIISORTARIPOVHTMDSSGKITLTPVVLTYGNDDELAKSCSKIQILKCGGTARSQNSREENKEALNDIIFTNSVE		261
1	SEQ_36	SLKSAHIKEPEREGKGTDLKDKIGMEVVKVDS DAGIPKROETQLKISEMSTPQGGQAQIKKSVSDVPRGQESQVKKSESGVPKQEAQVT		345
2	SEQ_34	SLKSAHIKEPEREGKGTDLKDKIGMEVVKVDS DAGIPKROETQLKISEMSTPQGGQAQIKKSVSDVPRGQESQVKKSESGVPKQEAQVT		352
3	SEQ_35	SLKSAHIKEPEREGKGTDLKDKIGMEVVKVDS DAGIPKROETQLKISEMSTPQGGQAQIKKSVSDVPRGQESQVKKSESGVPKQEAQVT		360
4	NM_006781	SLKSAHIKEPEREGKGTDLKDKIGMEVVKVDS DAGIPKROETQLKISEMSTPQGGQAQIKKSVSDVPRGQESQVKKSESGVPKQEAQVT		351
1	SEQ_36	KSGLVVLKGQEAQVEKSEMGVPRRQESQVKKSQSGVSKGQEAQVKKHESVVLKGQEAQVEKSELKVPKQEGQVEKTEADVPEKEVQEK		435
2	SEQ_34	KSGLVVLKGQEAQVEKSEMGVPRRQESQVKKSQSGVSKGQEAQVKKHESVVLKGQEAQVEKSELKVPKQEGQVEKTEADVPEKEVQEK		442
3	SEQ_35	KSGLVVLKGQEAQVEKSEMGVPRRQESQVKKSQSGVSKGQEAQVKKHESVVLKGQEAQVEKSELKVPKQEGQVEKTEADVPEKEVQEK		450
4	NM_006781	KSGLVVLKGQEAQVEKSEMGVPRRQESQVKKSQSGVSKGQEAQVKKHESVVLKGQEAQVEKSELKVPKQEGQVEKTEADVPEKEVQEK		441
1	SEQ_36	KSEAGVLKGPEESQVKNTEVSVPTLESQVKKSESGVLKGQEAQVEKSEFEDKGNNDKEKEDAEKDPNKKKGGDKNTKGRKOKVKGKR		525
2	SEQ_34	KSEAGVLKGPEESQVKNTEVSVPTLESQVKKSESGVLKGQEAQVEKSEFEDKGNNDKEKEDAEKDPNKKKGGDKNTKGRKOKVKGKR		532
3	SEQ_35	KSEAGVLKGPEESQVKNTEVSVPTLESQVKKSESGVLKGQEAQVEKSEFEDKGNNDKEKEDAEKDPNKKKGGDKNTKGRKOKVKGKR		540
4	NM_006781	KSEAGVLKGPEESQVKNTEVSVPTLESQVKKSESGVLKGQEAQVEKSEFEDKGNNDKEKEDAEKDPNKKKGGDKNTKGRKOKVKGKR		531
1	SEQ_36	ESEINGEKSGSKRAKANTGRKYNKKVEE	-----	554
2	SEQ_34	ESEINGEKSGSKRAKANTGRKYNKKVEE	-----	561
3	SEQ_35	ESEINGEKSGSKRAKANTGRKYNKKVEE	-----	569
4	NM_006781	ESEINGEKSGSKRAKANTGRKYNKKVEE	-----	568

Abbildung 8

WO 03/076631

10/15

PCT/EP03/02556

MS4A12

N Kolon, normal
T Kolorektale Tumoren

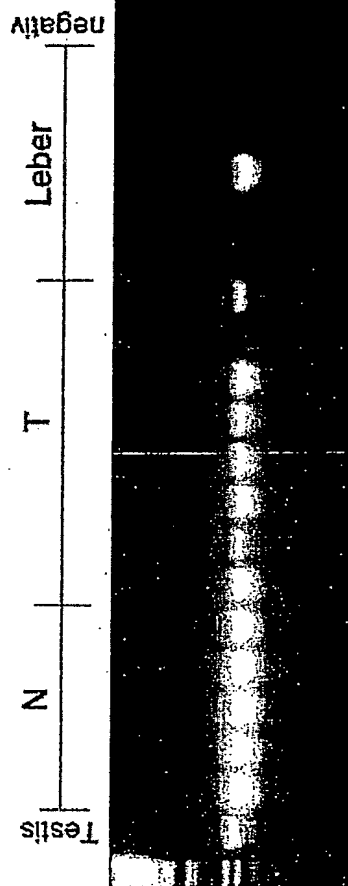


Abb. 9

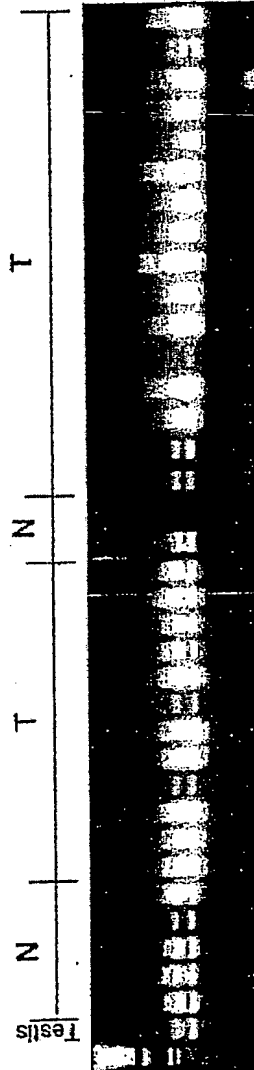
WO 03/076631

11/15

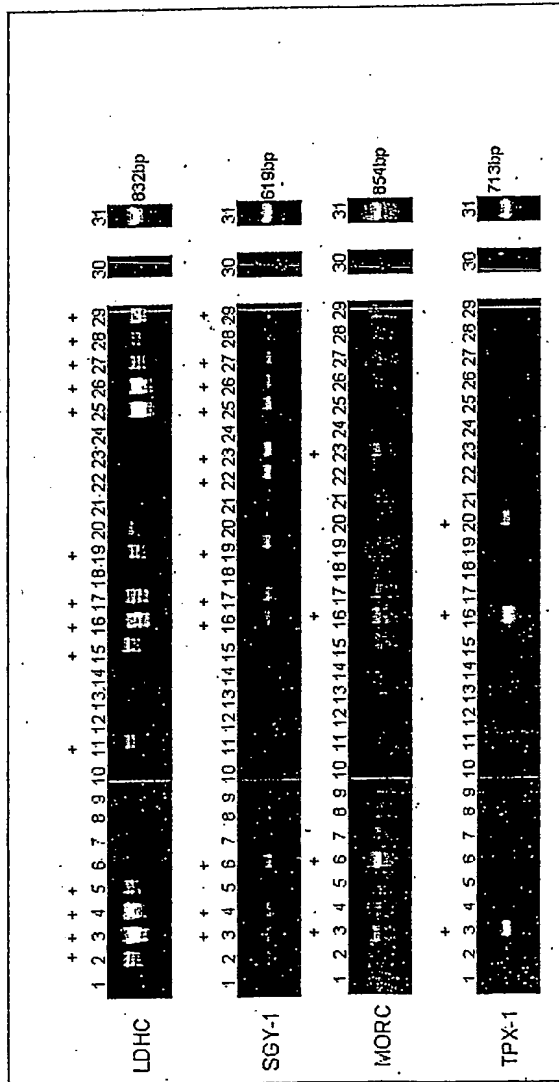
PCT/EP03/02556

BRCO1

N Brust, normal
T Brusttumoren



Tumoren



Normalgewebe

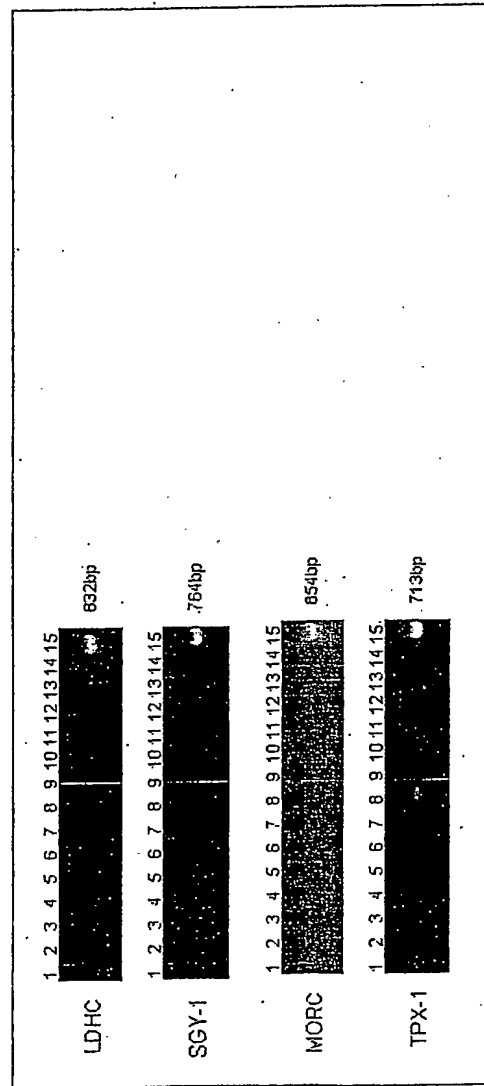


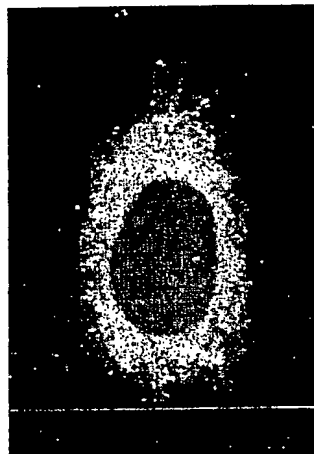
Abb 11



anti-cytochrom c



anti-LDHC



Überlagerung

Abb. 12

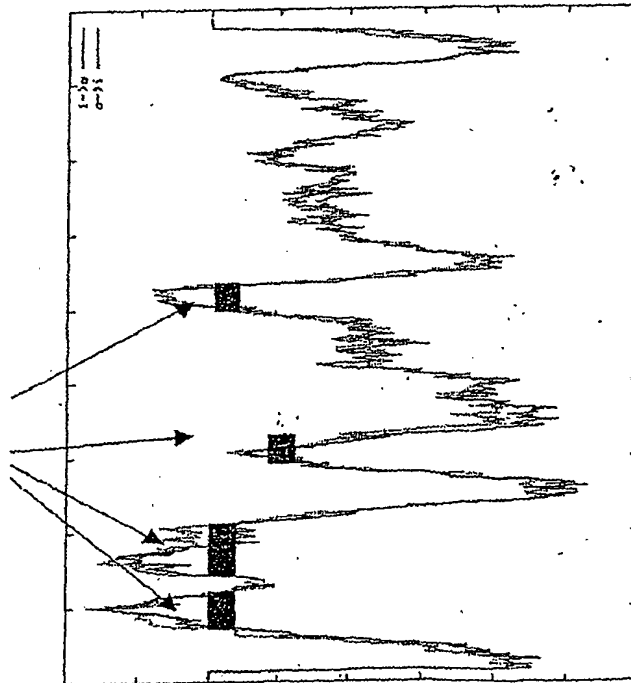
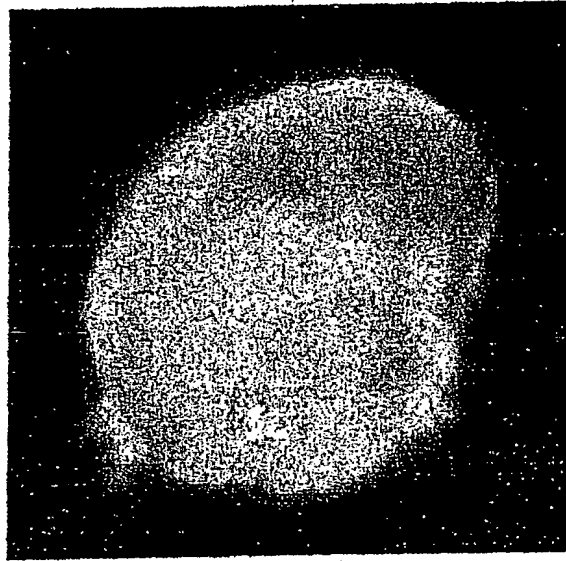


Abb. 13

WO 03/076631

15/15

PCT/EP03/02556



Abb. 14

WO 03/076631

342-3PCT.ST25.txt
SEQUENCE LISTING

<110> Sahin Dr., Ugur
Türeci Dr., Özlem
Koslowski Dr., Michael

<120> Differentiell in Tumoren exprimierte Genprodukte und deren Verwendung

<130> 342-3PCT

<160> 100

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 1171

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1
ctgtcgttgg tgtatctttc tgggtgtcact tctgtgcctt ccttcaaagg ttctccaaat 60
gtcaactgtc aaggagcagc taattgagaa gctaattgag gatgatgaaa actcccagtg 120
taaaattact attgttggaa ctgggtgccgt aggcattggc tgtgctatta gtatcttact 180
gaaggatttg gctgatgaac ttgcccttgt tgatgttgca ttggacaaac tgaagggaga 240
aatgatggat cttcagcatg gcagtccttt ctttagtact tcaaagatta cttctggaaa 300
agattacagt gtatctgcaa actccagaat agttattgtc acagcaggtg caaggcagca 360
ggagggagaa actcgccttg ccctgggtcca acgtaatgtg gctataatga aatcaatcat 420
tcctgccata gtccattata gtccgtgattg taaaattctt gttgtttcaa atccagtggg 480
tattttgaca tatatagtct ggaagataag tggcttacct gtaactcgtg taattggaag 540
tgggttgaat ctgactctg cccgtttccg ttacctaatt ggagaaaagt tgggtgtcca 600
ccccacaagc tgccatggtt ggattattgg agaactggg gattctagtg tgcccttatg 660
gagtgggggtg aatgttgctg gtgttgctct gaagactctg gaccctaaat taggaacgga 720
ttcagataag gaacactgga aaaatatcca taaacaagtt attcaaagtg cctatgaaat 780
tatcaagctg aaggggtata cctcttgggc tattggactg tctgtgatgg atctggtagg 840
atccattttg aaaaatctta ggagagtgc cccagtttcc accatgggta agggattata 900

342-3PCT.ST25.txt

tggaataaaa gaagaactct ttctcagtat cccttggtgc ttggggcgga atgggtgtctc 960
 agatgtttgtg aaaattaact tgaattctga ggaggaggcc cttttcaaga agagtgcaga 1020
 aacacttttg aatattcaaa aggatctaatt attttaaat aaagccttct aatgttccac 1080
 tgtttggaga acagaagata gcaggctgtg tatttttaaat ttgaaagta ttttcattga 1140
 tcttaaaaaa taaaaacaaa ttggagacct g 1171

<210> 2

<211> 1053

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

ctgtcgttgg tgtatttttc tgggtgtcact tctgtgcctt ctttcaaagg ttctccaaat 60
 gtcaactgtc aaggagcagc taattgagaa gctaattgag gatgatgaaa actcccagtg 120
 taaaattact attgttggaa ctggtgccgt aggcattggct tgtgctatta gtatcttact 180
 gaagattaca gtgtatctgc aaactccaga atagttattg tcacagcagg tgcaaggcag 240
 caggaggagg aaactcgcct tgccctggtc caacgtaatg tggctataat gaaatcaatc 300
 attcctgcca tagtccatta tagtcctgat tgtaaaattc ttgttgtttc aaatccagtg 360
 gatattttga catatātagt ctggaagata agtggcttac ctgtaactcg tgtaattgga 420
 agtggttgta atctagactc tgcccgtttc cgttacctaa ttggagaaaa gttgggtgtc 480
 caccaccaca gctgccatgg ttggattatt ggagaacatg gtgattctag tgtgccctta 540
 tggagtgggg tgaatgttgc tgggtgttgct ctgaagactc tggaccctaa attaggaacg 600
 gattcagata aggaacactg gaaaaatatc cataaacaag ttattcaaag tgcctatgaa 660
 attatcaagc tgaaggggta tacctcttgg gctattggac tgtctgtgat ggatctggta 720
 ggatccattt tgaaaaatct taggagagtg caccagttt ccaccatggt taagggatta 780
 tatggaataa aagaagaact ctttctcagt atcccttgtg tcttggggcg gaatggtgtc 840
 tcagatgttg tgaaaattaa cttgaattct gaggaggagg cccttttcaa gaagagtgc 900
 gaaacacttt ggaatattca aaaggatcta atatttttaa ttaaagcctt ctaatgttcc 960
 actgtttgga gaacagaaga tagcaggctg tgtattttta attttgaaag tattttcatt 1020
 gatcttaaaa aataaaaaca aattggagac ctg 1053

<210> 3

<211> 879

<212> DNA

<213> Homo sapiens

342-3PCT.ST25.txt

<400> 3
 ctgtcgttgg tgtatttttc tgggtgtcact tctgtgcctt ccttcaaagg ttctccaaat 60
 gtcaactgtc aaggagcagc taattgagaa gctaattgag gatgatgaaa actcccagtg 120
 taaaattact attgttggaa ctggtgccgt aggcattggct tgtgctatta gtatcttact 180
 gaagtggata ttttgacata tatagtctgg aagataagtg gcttacctgt aactcgtgta 240
 attggaagtg gttgtaatct agactctgcc cgtttccgtt acctaattgg agaaaagttg 300
 ggtgtccacc ccacaagctg ccatggttgg attattggag aacatggtga ttctagtgtg 360
 cccttatgga gtgggggtgaa tgttgctggg gttgctctga agactctgga ccctaaatta 420
 ggaacggatt cagataagga aacttgaaa aatatccata aacaagttat tcaaagtgcc 480
 tatgaaatta tcaagctgaa ggggtatacc tcttgggcta ttggactgtc tgtgatggat 540
 ctggtaggat ccattttgaa aaatcttagg agagtgcacc cagtttccac catggttaag 600
 ggattatatg gaataaaaga agaactcttt ctcatgtacc cttgtgtctt ggggcggaat 660
 ggtgtctcag atgttgtgaa aattaacttg aattctgagg aggaggccct tttcaagaag 720
 agtgcagaaa cactttggaa tattcaaaag gatctaatat tttaaattaa agccttctaa 780
 tgttccactg tttggagaac agaagatagc aggtctgtgta ttttaaattt tgaaagtatt 840
 ttcattgatc ttaaaaaata aaaacaaatt ggagacctg 879

<210> 4
 <211> 811
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 4
 ctgtcgttgg tgtatttttc tgggtgtcact tctgtgcctt ccttcaaagg ttctccaaat 60
 gtcaactgtc aaggagcagc taattgagaa gctaattgag gatgatgaaa actcccagtg 120
 taaaattact attgttggaa ctggtgccgt aggcattggct tgtgctatta gtatcttact 180
 gaagattaca gtgtatctgc aaactccaga atagttattg tcacagcagg tgcaaggcag 240
 caggagggag aaactcgcct tgccctgggc caacgtaatg tggctataat gaaatcaatc 300
 attcctgccca tagtccatta tagtcctgat tgtaaaattc ttgttggttc aaatccagtg 360
 gatattttga catatatagt ctggaagata agtggccttac ctgtaactcg tgtaattgga 420
 agtggttgta atctagactc tgcccgtttc cgttacctaa ttggagaaaa gttgggtgtc 480
 caccacacaa gctgccatgg ttggattatt ggagaacatg gtgattctag tgggattata 540
 tggaataaaa gaagaactct ttctcagtat cccttgtgtc ttggggcgga atggtgtctc 600
 agatgttgtg aaaattaact tgaattctga ggaggaggcc cttttcaaga agagtgcaga 660
 aacactttgg aatattcaaa aggatctaatt attttaaatt aaagccttct aatgttccac 720

342-3PCT.ST25.txt

tgtttgagaga acagaagata gcaggctgtg tattttaaat ttggaaagta ttttcattga 780
tcttaaaaaa taaaaacaaa ttggagacct g . 811

<210> 5

<211> 1047

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

ctgtcgttgg tgtatttttc tgggtgtcact tctgtgcctt ccttcaaagg ttctccaaat 60
gtcaactgtc aaggagcagc taattgagaa gctaattgag gatgatgaaa actcccagtg 120
taaaattact attgttggaa ctggtgccgt aggcattggct tgtgctatta gtatcttact 180
gaaggatttg gctgatgaac ttgcccttgt tgatgttgca ttggacaaac tgaagggaga 240
aatgatggat cttcagcatg gcagtccttt ctttagtact tcaaagatta cttctggaaa 300
agattacagt gtatctgcaa actccagaat agttattgtc acagcaggtg caaggcagca 360
ggaggggagaa actcgccttg ccctgggtcca acgtaatgtg gctataatga aatcaatcat 420
tcctgccata gtccattata gtcctgattg taaaattctt gttgtttcaa atccagtggg 480
tattttgaca tatatagtct ggaagataag tggcttacct gtaactcgtg taattggaag 540
tgggtgtaat ctagactctg ccggtttccg ttacctaatt ggagaaaagt tgggtgtcca 600
ccccacaagc tgccatgggt ggattattgg agaacatggg gattctagtg tgcccttatg 660
gagtggggtg aatgttgctg gtgttgctct gaagactctg gaccctaaat taggaacgga 720
ttcagataag gaacactgga aaaatatcca taaacaagtt attcaaaggg attatatgga 780
ataaaagaag aactctttct cagtatccct tgtgtcttgg ggcggaatgg tgtctcagat 840
gttggtgaaaa ttaacttgaa ttctgaggag gaggcccttt tcaagaagag tgcagaaaca 900
ctttggaata ttcaaaagga tctaattatt taaattaaag ctttctaag ttccactgtt 960
tggagaacag aagatagcag gctgtgtatt ttaaattttg aaagtatttt cattgatctt 1020
aaaaaataaa aacaaattgg agacctg 1047

<210> 6

<211> 332

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Ser Thr Val Lys Glu Gln Leu Ile Glu Lys Leu Ile Glu Asp Asp
1 5 10 15

342-3PCT.ST25.txt

Glu Asn Ser Gln Cys Lys Ile Thr Ile Val Gly Thr Gly Ala Val Gly
 20 25 30
 Met Ala Cys Ala Ile Ser Ile Leu Leu Lys Asp Leu Ala Asp Glu Leu
 35 40 45
 Ala Leu Val Asp Val Ala Leu Asp Lys Leu Lys Gly Glu Met Met Asp
 50 55 60
 Leu Gln His Gly Ser Leu Phe Phe Ser Thr Ser Lys Ile Thr Ser Gly
 65 70 75 80
 Lys Asp Tyr Ser Val Ser Ala Asn Ser Arg Ile Val Ile Val Thr Ala
 85 90 95
 Gly Ala Arg Gln Gln Glu Gly Glu Thr Arg Leu Ala Leu Val Gln Arg
 100 105 110
 Asn Val Ala Ile Met Lys Ser Ile Ile Pro Ala Ile Val His Tyr Ser
 115 120 125
 Pro Asp Cys Lys Ile Leu Val Val Ser Asn Pro Val Asp Ile Leu Thr
 130 135 140
 Tyr Ile Val Trp Lys Ile Ser Gly Leu Pro Val Thr Arg Val Ile Gly
 145 150 155 160
 Ser Gly Cys Asn Leu Asp Ser Ala Arg Phe Arg Tyr Leu Ile Gly Glu
 165 170 175
 Lys Leu Gly Val His Pro Thr Ser Cys His Gly Trp Ile Ile Gly Glu
 180 185 190
 His Gly Asp Ser Ser Val Pro Leu Trp Ser Gly Val Asn Val Ala Gly
 195 200 205
 Val Ala Leu Lys Thr Leu Asp Pro Lys Leu Gly Thr Asp Ser Asp Lys
 210 215 220
 Glu His Trp Lys Asn Ile His Lys Gln Val Ile Gln Ser Ala Tyr Glu
 225 230 235 240
 Ile Ile Lys Leu Lys Gly Tyr Thr Ser Trp Ala Ile Gly Leu Ser Val
 245 250 255
 Met Asp Leu Val Gly Ser Ile Leu Lys Asn Leu Arg Arg Val His Pro
 260 265 270
 Val Ser Thr Met Val Lys Gly Leu Tyr Gly Ile Lys Glu Glu Leu Phe
 275 280 285

342-3PCT.ST25.txt

Leu Ser Ile Pro Cys Val Leu Gly Arg Asn Gly Val Ser Asp Val Val
 290 295 300

Lys Ile Asn Leu Asn Ser Glu Glu Glu Ala Leu Phe Lys Lys Ser Ala
 305 310 315 320

Glu Thr Leu Trp Asn Ile Gln Lys Asp Leu Ile Phe
 325 330

<210> 7

<211> 51

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Ser Thr Val Lys Glu Gln Leu Ile Glu Lys Leu Ile Glu Asp Asp
 1 5 10 15

Glu Asn Ser Gln Cys Lys Ile Thr Ile Val Gly Thr Gly Ala Val Gly
 20 25 30

Met Ala Cys Ala Ile Ser Ile Leu Leu Lys Ile Thr Val Tyr Leu Gln
 35 40 45

Thr Pro Glu
 50

<210> 8

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Lys Ser Ile Ile Pro Ala Ile Val His Tyr Ser Pro Asp Cys Lys
 1 5 10 15

Ile Leu Val Val Ser Asn Pro Val Asp Ile Leu Thr Tyr Ile Val Trp
 20 25 30

Lys Ile Ser Gly Leu Pro Val Thr Arg Val Ile Gly Ser Gly Cys Asn
 35 40 45

Leu Asp Ser Ala Arg Phe Arg Tyr Leu Ile Gly Glu Lys Leu Gly Val
 50 55 60

342-3PCT.ST25.txt

His Pro Thr Ser Cys His Gly Trp Ile Ile Gly Glu His Gly Asp Ser
65 70 75 80

Ser Val Pro Leu Trp Ser Gly Val Asn Val Ala Gly Val Ala Leu Lys
85 90 95

Thr Leu Asp Pro Lys Leu Gly Thr Asp Ser Asp Lys Glu His Trp Lys
100 105 110

Asn Ile His Lys Gln Val Ile Gln Ser Ala Tyr Glu Ile Ile Lys Leu
115 120 125

Lys Gly Tyr Thr Ser Trp Ala Ile Gly Leu Ser Val Met Asp Leu Val
130 135 140

Gly Ser Ile Leu Lys Asn Leu Arg Arg Val His Pro Val Ser Thr Met
145 150 155 160

Val Lys Gly Leu Tyr Gly Ile Lys Glu Glu Leu Phe Leu Ser Ile Pro
165 170 175

Cys Val Leu Gly Arg Asn Gly Val Ser Asp Val Val Lys Ile Asn Leu
180 185 190

Asn Ser Glu Glu Glu Ala Leu Phe Lys Lys Ser Ala Glu Thr Leu Trp
195 200 205

Asn Ile Gln Lys Asp Leu Ile Phe
210 215

<210> 9

<211> 45

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Met Ser Thr Val Lys Glu Gln Leu Ile Glu Lys Leu Ile Glu Asp Asp
1 5 10 15

Glu Asn Ser Gln Cys Lys Ile Thr Ile Val Gly Thr Gly Ala Val Gly
20 25 30

Met Ala Cys Ala Ile Ser Ile Leu Leu Lys Trp Ile Phe
35 40 45

<210> 10

342-3PCT.ST25.txt

<211> 76

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Asp Leu Val Gly Ser Ile Leu Lys Asn Leu Arg Arg Val His Pro
 1 5 10 15

Val Ser Thr Met Val Lys Gly Leu Tyr Gly Ile Lys Glu Glu Leu Phe
 20 25 30

Leu Ser Ile Pro Cys Val Leu Gly Arg Asn Gly Val Ser Asp Val Val
 35 40 45

Lys Ile Asn Leu Asn Ser Glu Glu Glu Ala Leu Phe Lys Lys Ser Ala
 50 55 60

Glu Thr Leu Trp Asn Ile Gln Lys Asp Leu Ile Phe
 65 70 75

<210> 11

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Met Lys Ser Ile Ile Pro Ala Ile Val His Tyr Ser Pro Asp Cys Lys
 1 5 10 15

Ile Leu Val Val Ser Asn Pro Val Asp Ile Leu Thr Tyr Ile Val Trp
 20 25 30

Lys Ile Ser Gly Leu Pro Val Thr Arg Val Ile Gly Ser Gly Cys Asn
 35 40 45

Leu Asp Ser Ala Arg Phe Arg Tyr Leu Ile Gly Glu Lys Leu Gly Val
 50 55 60

His Pro Thr Ser Cys His Gly Trp Ile Ile Gly Glu His Gly Asp Ser
 65 70 75 80

Ser Gly Ile Ile Trp Asn Lys Arg Arg Thr Leu Ser Gln Tyr Pro Leu
 85 90 95

Cys Leu Gly Ala Glu Trp Cys Leu Arg Cys Cys Glu Asn
 100 105

342-3PCT.ST25.txt

<210> 12
 <211> 66
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 12
 Met Val Gly Leu Leu Glu Asn Met Val Ile Leu Val Gly Leu Tyr Gly
 1 5 10 15
 Ile Lys Glu Glu Leu Phe Leu Ser Ile Pro Cys Val Leu Gly Arg Asn
 20 25 30
 Gly Val Ser Asp Val Val Lys Ile Asn Leu Asn Ser Glu Glu Glu Ala
 35 40 45
 Leu Phe Lys Lys Ser Ala Glu Thr Leu Trp Asn Ile Gln Lys Asp Leu
 50 55 60
 Ile Phe
 65

<210> 13
 <211> 241
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 13
 Met Ser Thr Val Lys Glu Gln Leu Ile Glu Lys Leu Ile Glu Asp Asp
 1 5 10 15
 Glu Asn Ser Gln Cys Lys Ile Thr Ile Val Gly Thr Gly Ala Val Gly
 20 25 30
 Met Ala Cys Ala Ile Ser Ile Leu Leu Lys Asp Leu Ala Asp Glu Leu
 35 40 45
 Ala Leu Val Asp Val Ala Leu Asp Lys Leu Lys Gly Glu Met Met Asp
 50 55 60
 Leu Gln His Gly Ser Leu Phe Phe Ser Thr Ser Lys Ile Thr Ser Gly
 65 70 75 80
 Lys Asp Tyr Ser Val Ser Ala Asn Ser Arg Ile Val Ile Val Thr Ala
 85 90 95

342-3PCT.ST25.txt

Gly Ala Arg Gln Gln Glu Gly Glu Thr Arg Leu Ala Leu Val Gln Arg
 100 105 110
 Asn Val Ala Ile Met Lys Ser Ile Ile Pro Ala Ile Val His Tyr Ser
 115 120 125
 Pro Asp Cys Lys Ile Leu Val Val Ser Asn Pro Val Asp Ile Leu Thr
 130 135 140
 Tyr Ile Val Trp Lys Ile Ser Gly Leu Pro Val Thr Arg Val Ile Gly
 145 150 155 160
 Ser Gly Cys Asn Leu Asp Ser Ala Arg Phe Arg Tyr Leu Ile Gly Glu
 165 170 175
 Lys Leu Gly Val His Pro Thr Ser Cys His Gly Trp Ile Ile Gly Glu
 180 185 190
 His Gly Asp Ser Ser Val Pro Leu Trp Ser Gly Val Asn Val Ala Gly
 195 200 205
 Val Ala Leu Lys Thr Leu Asp Pro Lys Leu Gly Thr Asp Ser Asp Lys
 210 215 220
 Glu His Trp Lys Asn Ile His Lys Gln Val Ile Gln Arg Asp Tyr Met
 225 230 235 240
 Glu

<210> 14

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Gly Ala Val Gly Met Ala Cys Ala Ile Ser Ile Leu Leu Lys Ile Thr
 1 5 10 15

Val Tyr Leu Gln Thr Pro Glu
 20

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

342-3PCT.ST25.txt

<213> Homo sapiens

<400> 15

Gly Ala Val Gly Met Ala Cys Ala Ile Ser Ile Leu Leu Lys Trp Ile
1 5 10 15

Phe

<210> 16

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Gly Trp Ile Ile Gly Glu His Gly Asp Ser Ser Gly Ile Ile Trp Asn
1 5 10 15

Lys Arg Arg Thr Leu Ser Gln Tyr Pro Leu Cys Leu Gly Ala Glu Trp
20 25 30

Cys Leu Arg Cys Cys Glu Asn
35

<210> 17

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Met Val Gly Leu Leu Glu Asn Met Val Ile Leu Val Gly Leu Tyr Gly
1 5 10 15

Ile Lys Glu Glu Leu Phe Leu
20

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

342-3PCT.ST25.txt

<400> 18

Glu His Trp Lys Asn Ile His Lys Gln Val Ile Gln Arg Asp Tyr Met
1 5 10 15

Glu

<210> 19

<211> 2168

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 19
gaatccgagg ggagggcaca acagctgcta cctgaacagt ttctgacca acagttaccc 60
agcgccggac tcgctgcgcc ccggcggtc tagggacccc cggcgcctac acttagctcc 120
gcgcccgaga gaatgttgga ccgacgacac aagacctcag acttggttta ttctagcagc 180
tgaacacacc ccaggctctt ctgaccggca gtggctctgg aagcagtctg gtgtatagag 240
ttatggattc actaccagat tctactgtat gctcttgaca actatgacca caatgggtcca 300
cccacaaatg aattatcagg agtgaacca gaggcacgta tgaatgaaag tcctgatccg 360
actgacctgg cgggagtcatt cattgagctc ggcccaatg acagtccaca gacaagtga 420
tttaaaggag caaccgagga ggcacctgcg aaagaaagcc cacacacaag tgaatttaaa 480
ggagcagccc ggggtgcacc tatcagtga agtgtgttag cactgcttc caagtttgaa 540
gttgaagatg ctgaaaatgt tgcttcatat gacagcaaga ttaagaaaat tgtgcattca 600
attgtatcat cctttgcatt tggactatct ggagttttcc tggctttact ggatgtcact 660
ctcatccttg ccgacctaat ttctactgac agcaacttt atattccttt ggagtatcgt 720
tctatttctc tagctattgc cttatttttt ctcatggatg ttcttcttcg agtatttgta 780
gaaaggagac agcagtatct ttctgactta ttaacattt tagatactgc cattattgtg 840
attcttctgc tggttgatgt cgtttacatt ttttttgaca ttaagttgct taggaatatt 900
cccagatgga cacatttact tcgacttcta cgacttatta ttctgttaag aatttttcat 960
ctgtttcatc aaaaaagaca acttgaaaag ctgataagaa ggcggtttc agaaaacaaa 1020
aggcgataca caagggatgg atttgacctt gacctcactt acgttacaga acgtattatt 1080
gctatgtcat ttccatcttc tggaaggcag tctttctata gaaatccaat caaggaagtt 1140
gtgcggtttc tagataagaa acaccgaaac cactatcgag tctacaatct atgcagtga 1200
agagcttacg atcctaagca cttccataat agggtcgtta gaatcatgat tgatgatcat 1260
aatgtcccca ctctacatca gatgggtggtt ttcaccaagg aagtaaata gtggatggct 1320
caagatcttg aaaacatcgt agcgattcac tgtaaaggag gcacagatag aacaggaact 1380
atggtttgtg ccttccttat tgcctctgaa atatgttcaa ctgcaaagga aagcctgtat 1440

342-3PCT.ST25.txt

```

tatttttgag aaaggcgaac agataaaacc cacagcgaaa aatttcaggg agtagaaact 1500
ccttctcaga agagatatgt tgcataTTTT gcacaagtga aacatctcta caactggaat 1560
ctccctccaa gacggatact ctttataaaa cacttcatta tttattcgat tcctcgttat 1620
gtacgtgatc taaaaatcca aatagaaatg gagaaaaagg ttgtcttttc cactatttca 1680
ttaggaaaat gttcgggtact tgataacatt acaacagaca aaatattaat tgatgtattc 1740
gacgggtccac ctctgtatga tgatgtgaaa gtgcagtttt tctattcgaa tcttcctaca 1800
tactatgaca attgctcatt ttacttctgg ttgcacacat cttttattga aaataacagg 1860
ctttatctac caaaaaatga attggataat ctacataaac aaaaagcacg gagaatttat 1920
ccatcagatt ttgccgtgga gatactTTTT ggcgagaaaa tgacttccag tgatgttgta 1980
gctggatccg attaatgata gctccccctt ccccttctgg gaaagaatta tgttctttcc 2040
aaccctgcc aatgttcata tatectaaat ctatcctaaa tgttcccttg aagtatttat 2100
ttatgtttat atatgtttat acatgttctt caataaatct attacatata tataaaaaaa 2160
aaaaaaa

```

```

<210> 20
<211> 2114
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 20
gaatccgcgg ggagggcaca acagctgcta cctgaacagt ttctgacca acagttaccc 60
agcgccggac tcgctgcgcc ccggcggctc tagggacccc cggcgccctac acttagctcc 120
gcgcccgaga gaatgttgga ccgacgacac aagacctcag acttgtgtta ttctagcagc 180
tgaacacacc ccaggctctt ctgaccggca gtggctctgg aagcagtctg gtgtatagag 240
ttatggattc actaccagat tctactgtat gctcttgaca actatgacca caatgggtcca 300
cccacaaatg aattatcagg agtgaaccca gaggcacgta tgaatgaaag tcctgatccg 360
actgacctgg cgggagtcac cattgagctc ggccccaatg acagtcacca gacaagtga 420
tttaaaggag caaccgagga ggcacctgcg aaagaaagtg tgtagcacg actttccaag 480
tttgaagttg aagatgctga aaatgttgct tcatatgaca gcaagattaa gaaaattgtg 540
cattcaattg tatcatcctt tgcatttgga ctatttgag ttttcctggt cttactggat 600
gtcactctca tccttgccga cctaattttc actgacagca aactttatat tcctttggag 660
tatcgttcta tttctctagc tattgcctta ttttttctca tggatgttct tcttcgagta 720
ttttagaaaa ggagacagca gtatttttct gacttattta acattttaga tactgccatt 780
attgtgattc ttctgctggg tgatgtcgtt tacatttttt ttgacattaa gttgcttagg 840
aatattccca gatggacaca tttacttcga cttctacgac ttattattct gttaagaatt 900

```

342-3PCT.ST25.txt

```

tttcatctgt ttcataaaaa aagacaactt gaaaagctga taagaaggcg ggtttcagaa 960
aacaaaaggc gatacacaaag ggatggattt gacctagacc tcacttacgt tacagaacgt 1020
attattgcta tgtcattttcc atcttctgga aggagctctt tctatagaaa tccaatcaag 1080
gaagttgtgc ggtttctaga taagaaacac cgaaaccact atcgagtcta caatctatgc 1140
agtgaagag cttacgatcc taagcacttc cataataggg tcgttagaat catgattgat 1200
gatcataatg tccccactct acatcagatg gtggttttca ccaaggaagt aaatgagtgg 1260
atggctcaag atcttgaaaa catcgtagcg attcactgta aaggaggcac agatagaaca 1320
ggaactatgg tttgtgcctt ctttattgcc tctgaaatat gttcaactgc aaaggaaagc 1380
ctgtattatt ttggagaaag gcgaacagat aaaaccaca gcgaaaaatt tcaggagta 1440
gaaactcctt ctcaagagag atatgttgca tattttgcac aagtgaaca tctctacaac 1500
tggaatctcc ctccaagacg gatactcttt ataaaacact tcattattta ttcgattcct 1560
cgttatgtac gtgatctaaa aatccaaata gaaatggaga aaaagggtgt cttttccact 1620
atttcattag gaaaatgttc ggtacttgat aacattacaa cagacaaaat attaattgat 1680
gtattcgacg gtccacctct gtatgatgat gtgaaagtgc agtttttcta ttcgaatctt 1740
cctacatact atgacaattg ctcatctttac ttctggttgc acacatcttt tattgaaaat 1800
aacaggcttt atctacaaaa aaatgaattg gataatctac ataaacaaaa agcacggaga 1860
atttatccat cagattttgc cgtggagata ctttttggcg agaaaatgac ttccagtgat 1920
gttgtagctg gatccgatta agtatagctc ccccttcccc ttctgggaaa gaattatgtt 1980
ctttccaacc ctgccacatg ttcatatatc ctaaacttat cctaaatgtt cccttgaagt 2040
atttatttat gtttatatat gtttatacat gttcttcaat aaatctatta catatatata 2100
aaaaaaaaaa aaaa 2114

```

<210> 21

<211> 2222

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 21

```

gaatccgcgg ggagggcaca acagctgcta cctgaacagt ttctgaccca acagttaccc 60
agcgccggac tcgctgcgcc ccggcggctc tagggacccc cggcgcttac acttagctcc 120
gcgcccgaga gaatgttggc ccgacgacac aagacctcag acttggttta ttctagcagc 180
tgaacacacc ccaggctctt ctgaccggca gtggctctgg aagcagtctg gtgtatagag 240
ttatggattc actaccagat tctactgtat gctcttgaca actatgacca caatgggtcca 300
cccacaaatg aattatcagg agtgaaccca gaggcacgta tgaatgaaag tcctgatccg 360
actgacctgg cgggagtcac cattgagctc ggccccaatg acagtccaca gacaagtgaa 420

```

342-3PCT.ST25.txt

```

tttaaaggag caaccgagga ggcacctgcg aaagaaagcc cacacacaag tgaattttaa 480
ggagcagccc ggggtgtcacc tatcagtgaag agtgtgttag cacgactttc caagtttgaa 540
gttgaagatg ctgaaaatgt tgcttcatat gacagcaaga ttaagaaaat tgtgcattca 600
attgtatcat cctttgcatt tggactatct ggagttttcc tggctttact ggatgtcact 660
ctcatccttg ccgacctaat tttcactgac agcaaacctt atattccttt ggagtatcgt 720
tctattttct tagctattgc cttatttttt ctcatggaig ttcttcttcg agtatttgta 780
gaaaggagac agcagtatct ttctgactta ttaacattt tagatactgc cattattgtg 840
attcttctgc tggttgatgt cgtttacatt ttttttgaca ttaagttgct taggaatatt 900
cccagatgga cacatttact tcgacttcta cgacttatta ttctgttaag aatttttcat 960
ctgtttcatc aaaaaagaca acttgaaaag ctgataagaa ggcgggtttc agaaaacaaa 1020
aggcgataca caagggatgg atttgacctt gacctcactt acgttacaga acgtattatt 1080
gctatgtcat ttccatcttc tggaaaggcag tctttctata gaaatccaat caaggaagtt 1140
gtgcgggttc tagataagaa acaccgaaac cactatcgag tctacaatct atgcagtatg 1200
tacattactc tatattgtgc tactgtagat agaaaacaga ttactgcacg tgaaagagct 1260
tacgatccta agcacttcca taatagggtc gttagaatca tgattgatga tcataatgtc 1320
cccactctac atcagatggg ggttttcacc aaggaaagtaa atgagtggat ggctcaagat 1380
cttgaaaaca tcgtagcgat tcactgtaaa ggaggcacag atagaacagg aactatgggt 1440
tgtgccttcc ttattgcctc tgaaatatgt tcaactgcaa aggaaagcct gtattatttt 1500
ggagaaaggc gaacagataa aaccacagc gaaaaatttc agggagtaga aactccttct 1560
cagaagagat atgttgcata ttttgacaaa gtgaaacatc tctacaactg gaatctccct 1620
ccaagacgga tactctttat aaaacacttc attatttatt cgattcctcg ttatgtacgt 1680
gatctaaaaa tccaaataga aatggagaaa aagggtgtct tttccactat ttcattagga 1740
aaatgttcgg tacttgataa cattacaaca gacaaaatat taattgatgt attcgacggt 1800
ccacctctgt atgatgatgt gaaagtgcag tttttctatt cgaatcttcc tacatactat 1860
gacaattgct ctttttactt ctggttgcac acatctttta ttgaaaataa caggctttat 1920
ctaccaaaaa atgaattgga taatctacat aaacaaaaag cacggagaat ttatccatca 1980
gattttgccg tggagatact ttttgccgag aaaatgactt ccagtgatgt tgtagctgga 2040
tccgattaag tatagtctcc cttccctt ctgggaaaga attatgttct ttccaaccct 2100
gccacatggt catatctct aaatctatcc taaatgttcc cttgaagtat ttatttatgt 2160
ttatatatgt ttatacatgt tcttcaataa atctattaca tatatataaa aaaaaaaaaa 2220
aa

```

<210> 22

<211> 551

342-3PCT.ST25.txt

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
 1 5 10 15
 Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
 20 25 30
 Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Pro His Thr Ser Glu Phe Lys Gly
 35 40 45
 Ala Ala Arg Val Ser Pro Ile Ser Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser
 50 55 60
 Lys Phe Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys
 65 70 75 80
 Ile Lys Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu
 85 90 95
 Phe Gly Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp
 100 105 110
 Leu Ile Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser
 115 120 125
 Ile Ser Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg
 130 135 140
 Val Phe Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile
 145 150 155 160
 Leu Asp Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr
 165 170 175
 Ile Phe Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His
 180 185 190
 Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu
 195 200 205
 Phe His Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser
 210 215 220
 Glu Asn Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr
 225 230 235 240

Seite 17

342-3PCT.ST25.txt
 Asn Glu Leu Asp Asn Leu His Lys Gln Lys Ala Arg Arg Ile Tyr Pro
 515 520 525

Ser Asp Phe Ala Val Glu Ile Leu Phe Gly Glu Lys Met Thr Ser Ser
 530 535 540

Asp Val Val Ala Gly Ser Asp
 545 550

<210> 23

<211> 533

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
 1 5 10 15

Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
 20 25 30

Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser Lys Phe
 35 40 45

Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys Ile Lys
 50 55 60

Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu Phe Gly
 65 70 75 80

Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp Leu Ile
 85 90 95

Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser Ile Ser
 100 105 110

Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg Val Phe
 115 120 125

Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile Leu Asp
 130 135 140

Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr Ile Phe
 145 150 155 160

Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His Leu Leu
 165 170 175

342-3PCT.ST25.txt
 Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu Phe His
 180 185 190
 Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser Glu Asn
 195 200 205
 Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr Tyr Val
 210 215 220
 Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg Gln Ser
 225 230 235 240
 Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp Lys Lys
 245 250 255
 His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Glu Arg Ala Tyr
 260 265 270
 Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile Met Ile Asp Asp
 275 280 285
 His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe Thr Lys Glu Val
 290 295 300
 Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val Ala Ile His Cys
 305 310 315 320
 Lys Gly Gly Thr Asp Arg Thr Gly Thr Met Val Cys Ala Phe Leu Ile
 325 330 335
 Ala Ser Glu Ile Cys Ser Thr Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Tyr Phe Gly
 340 345 350
 Glu Arg Arg Thr Asp Lys Thr His Ser Glu Lys Phe Gln Gly Val Glu
 355 360 365
 Thr Pro Ser Gln Lys Arg Tyr Val Ala Tyr Phe Ala Gln Val Lys His
 370 375 380
 Leu Tyr Asn Trp Asn Leu Pro Pro Arg Arg Ile Leu Phe Ile Lys His
 385 390 395 400
 Phe Ile Ile Tyr Ser Ile Pro Arg Tyr Val Arg Asp Leu Lys Ile Gln
 405 410 415
 Ile Glu Met Glu Lys Lys Val Val Phe Ser Thr Ile Ser Leu Gly Lys
 420 425 430
 Cys Ser Val Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile Leu Ile Asp Val
 435 440 445

342-3PCT.ST25.txt

Phe Asp Gly Pro Pro Leu Tyr Asp Asp Val Lys Val Gln Phe Phe Tyr
 450 455 460

Ser Asn Leu Pro Thr Tyr Tyr Asp Asn Cys Ser Phe Tyr Phe Trp Leu
 465 470 475 480

His Thr Ser Phe Ile Glu Asn Asn Arg Leu Tyr Leu Pro Lys Asn Glu
 485 490 495

Leu Asp Asn Leu His Lys Gln Lys Ala Arg Arg Ile Tyr Pro Ser Asp
 500 505 510

Phe Ala Val Glu Ile Leu Phe Gly Glu Lys Met Thr Ser Ser Asp Val
 515 520 525

Val Ala Gly Ser Asp
 530

<210> 24

<211> 569

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
 1 5 10 15

Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
 20 25 30

Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Pro His Thr Ser Glu Phe Lys Gly
 35 40 45

Ala Ala Arg Val Ser Pro Ile Ser Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser
 50 55 60

Lys Phe Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys
 65 70 75 80

Ile Lys Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu
 85 90 95

Phe Gly Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp
 100 105 110

Leu Ile Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser
 115 120 125

342-3PCT.ST25.txt

Ile Ser Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg
 130 135 140

Val Phe Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile
 145 150 155 160

Leu Asp Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr
 165 170 175

Ile Phe Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His
 180 185 190

Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu
 195 200 205

Phe His Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser
 210 215 220

Glu Asn Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr
 225 230 235 240

Tyr Val Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg
 245 250 255

Gln Ser Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp
 260 265 270

Lys Lys His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Met Tyr
 275 280 285

Ile Thr Leu Tyr Cys Ala Thr Val Asp Arg Lys Gln Ile Thr Ala Arg
 290 295 300

Glu Arg Ala Tyr Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile
 305 310 315 320

Met Ile Asp Asp His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe
 325 330 335

Thr Lys Glu Val Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val
 340 345 350

Ala Ile His Cys Lys Gly Gly Thr Asp Arg Thr Gly Thr Met Val Cys
 355 360 365

Ala Phe Leu Ile Ala Ser Glu Ile Cys Ser Thr Ala Lys Glu Ser Leu
 370 375 380

Tyr Tyr Phe Gly Glu Arg Arg Thr Asp Lys Thr His Ser Glu Lys Phe
 385 390 395 400

342-3PCT.ST25.txt

Gln Gly Val Glu Thr Pro Ser Gln Lys Arg Tyr Val Ala Tyr Phe Ala
 405 410 415

Gln Val Lys His Leu Tyr Asn Trp Asn Leu Pro Pro Arg Arg Ile Leu
 420 425 430

Phe Ile Lys His Phe Ile Ile Tyr Ser Ile Pro Arg Tyr Val Arg Asp
 435 440 445

Leu Lys Ile Gln Ile Glu Met Glu Lys Lys Val Val Phe Ser Thr Ile
 450 455 460

Ser Leu Gly Lys Cys Ser Val Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile
 465 470 475 480

Leu Ile Asp Val Phe Asp Gly Pro Pro Leu Tyr Asp Asp Val Lys Val
 485 490 495

Gln Phe Phe Tyr Ser Asn Leu Pro Thr Tyr Tyr Asp Asn Cys Ser Phe
 500 505 510

Tyr Phe Trp Leu His Thr Ser Phe Ile Glu Asn Asn Arg Leu Tyr Leu
 515 520 525

Pro Lys Asn Glu Leu Asp Asn Leu His Lys Gln Lys Ala Arg Arg Ile
 530 535 540

Tyr Pro Ser Asp Phe Ala Val Glu Ile Leu Phe Gly Glu Lys Met Thr
 545 550 555 560

Ser Ser Asp Val Val Ala Gly Ser Asp
 565

<210> 25
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<400> 25
 tgccgtaggc atggcttggtg c

21

<210> 26
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

342-3PCT.ST25.txt

<400> 26
 caacatctga gacaccattc c 21

<210> 27
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<400> 27
 tggatgtcac tctcatcctt g 21

<210> 28
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<400> 28
 ccatagttcc tggcttatct g 21

<210> 29
 <211> 2192
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 29
 agctcagctg ggagcgcaga ggctcacgcc tgtaatccca tcatttgctt aggtctgac 60
 aatctgctcc acacaatttc tcagtgatcc tctgcatctc tgcctacaag ggcctccctg 120
 acaccaagt tcatattgct cagaaacagt gaacttgagt ttttcgtttt accttgatct 180
 ctctctgaca aagaaatcca gatgatgcaa cacctgatga agacaataca tggaaaatga 240
 cagtcttgga aataactttg gctgtcatcc tgactctact gggacttgcc atcctggcta 300
 ttttgtaac aagatgggca cgacgtaagc aaagtgaat gtatatctcc agatacagtt 360
 cagaacaaag tgctagactt ctggactatg aggatggtag aggatcccga catgcatatc 420
 aacacaaagt gacacttcat atgataaccg agagagatcc aaaaagagat tacacaccat 480
 caaccaactc tctagcactg tctcgatcaa gtattgcttt acctcaagga tccatgagta 540
 gtataaaatg tttaacaaaca actgaagaac ctccttccag aactgcagga gccatgatgc 600
 aattcacagc cctattcccc gagctacagg acctatcaag ctctctcaaa aaaccattgt 660
 gcaaactcca ggacctattg tacaatatct ggatccaatg tcagatcgca tctcacacaa 720
 tcaactggtca ccttcagcac ccgcggtcac ccatggcacc cataataatt tcacagagaa 780

342-3PCT.ST25.txt

```

ccgcaagtca gctggcagca cctataagaa tacctcaagt tcacactatg gacagttctg 840
gaaaaatcac actgactcct gtggttatat taacagggtta catggacgaa gaacttcgaa 900
aaaaatcttg ttccaaaatc cagattctaa aatgtggagg cactgcaagg tctcagatag 960
ccgagaagaa aacaaggaag caactaaaga atgacatcat atttacgaat tctgtagaat 1020
ccttgaaatc agcacacata aaggagccag aaagagaagg aaaaggcact gatttagaga 1080
aagacaaaat aggaatggag gtcaaggtag acagtgcgc tggaatacca aaaagacagg 1140
aaaccaact aaaaatcagt gaagatgagt ataccacaag gacagggagc ccaataaag 1200
aaaagtgtgt cagatgtacc aaggagcag gagtccaagt aaagaagagt gagtcaggtg 1260
tcccaaaagg acaagaagcc caagtaacga agagtgggtt ggttgactg aaaggacagg 1320
aagcccaggt agagaagagt gagatgggtg tgccaagaag acaggaatcc caagtaaaga 1380
agagtcagtc tggtgtctca aaggacagg aagcccaggt aaagaagagg gagtcagttg 1440
tactgaaagg acaggaagcc caggtagaga agagtgagtt gaaggtacca aaaggacaag 1500
aaggccaagt agagaagact gaggcagatg tgccaaagga acaagaggtc caagaaaaga 1560
agagtgaggc aggtgtactg aaaggaccag aatccaagt aaagaacact gaggtgagtg 1620
taccagaaac actggaatcc caagtaaaga agagtgagtc aggtgtacta aaaggacagg 1680
aagccaaga aaagaaggag agttttgagg ataaaggaaa taatgataaa gaaaaggaga 1740
gagatgcaga gaaagatcca aataaaaaag aaaaagggtga caaaaacaca aaaggtgaca 1800
aaggaaagga caaagttaaa ggaaagagag aatcagaaat caatggtgaa aaatcaaaag 1860
gctcgaaaag gcgaaggcaa atacaggaag gaagtacaac aaaaagtgg aagagtaagg 1920
ataaattttt taaaggccca taagacaagt gattattatg attcccatc tccagatata 1980
aaccatatcc cagccattgc ctaaacagat tacaattata aaatcccttt catcttcata 2040
tcacagtttc tgctcttcag aagtttcacc ctttttaatc tctcagccac aaacctcagt 2100
tccaatattg ttataagtta agacgtatat gattccgtca agaaagactg gatactttct 2160
gaagtaaaac attttaatta aagaaaaaaa aa 2192

```

<210> 30

<211> 568

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Met Thr Val Leu Glu Ile Thr Leu Ala Val Ile Leu Thr Leu Leu Gly
1 5 10 15

Leu Ala Ile Leu Ala Ile Leu Leu Thr Arg Trp Ala Arg Arg Lys Gln
20 25 30

342-3PCT.ST25.txt

Ser Glu Met Tyr Ile Ser Arg Tyr Ser Ser Glu Gln Ser Ala Arg Leu
 35 40 45
 Leu Asp Tyr Glu Asp Gly Arg Gly Ser Arg His Ala Tyr Gln His Lys
 50 55 60
 Val Thr Leu His Met Ile Thr Glu Arg Asp Pro Lys Arg Asp Tyr Thr
 65 70 75 80
 Pro Ser Thr Asn Ser Leu Ala Leu Ser Arg Ser Ser Ile Ala Leu Pro
 85 90 95
 Gln Gly Ser Met Ser Ser Ile Lys Cys Leu Gln Thr Thr Glu Glu Pro
 100 105 110
 Pro Ser Arg Thr Ala Gly Ala Met Met Gln Phe Thr Ala Leu Phe Pro
 115 120 125
 Glu Leu Gln Asp Leu Ser Ser Ser Leu Lys Lys Pro Leu Cys Lys Leu
 130 135 140
 Gln Asp Leu Leu Tyr Asn Ile Trp Ile Gln Cys Gln Ile Ala Ser His
 145 150 155 160
 Thr Ile Thr Gly His Leu Gln His Pro Arg Ser Pro Met Ala Pro Ile
 165 170 175
 Ile Ile Ser Gln Arg Thr Ala Ser Gln Leu Ala Ala Pro Ile Arg Ile
 180 185 190
 Pro Gln Val His Thr Met Asp Ser Ser Gly Lys Ile Thr Leu Thr Pro
 195 200 205
 Val Val Ile Leu Thr Gly Tyr Met Asp Glu Glu Leu Arg Lys Lys Ser
 210 215 220
 Cys Ser Lys Ile Gln Ile Leu Lys Cys Gly Gly Thr Ala Arg Ser Gln
 225 230 235 240
 Ile Ala Glu Lys Lys Thr Arg Lys Gln Leu Lys Asn Asp Ile Ile Phe
 245 250 255
 Thr Asn Ser Val Glu Ser Leu Lys Ser Ala His Ile Lys Glu Pro Glu
 260 265 270
 Arg Glu Gly Lys Gly Thr Asp Leu Glu Lys Asp Lys Ile Gly Met Glu
 275 280 285
 Val Lys Val Asp Ser Asp Ala Gly Ile Pro Lys Arg Gln Glu Thr Gln
 290 295 300

342-3PCT.ST25.txt

Leu Lys Ile Ser Glu Asp Glu Tyr Thr Thr Arg Thr Gly Ser Pro Asn
 305 310 315 320
 Lys Glu Lys Cys Val Arg Cys Thr Lys Arg Thr Gly Val Gln Val Lys
 325 330 335
 Lys Ser Glu Ser Gly Val Pro Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Thr Lys
 340 345 350
 Ser Gly Leu Val Val Leu Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Glu Lys Ser
 355 360 365
 Glu Met Gly Val Pro Arg Arg Gln Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser Gln
 370 375 380
 Ser Gly Val Ser Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Lys Lys Arg Glu Ser
 385 390 395 400
 Val Val Leu Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Glu Lys Ser Glu Leu Lys
 405 410 415
 Val Pro Lys Gly Gln Glu Gly Gln Val Glu Lys Thr Glu Ala Asp Val
 420 425 430
 Pro Lys Glu Gln Glu Val Gln Glu Lys Lys Ser Glu Ala Gly Val Leu
 435 440 445
 Lys Gly Pro Glu Ser Gln Val Lys Asn Thr Glu Val Ser Val Pro Glu
 450 455 460
 Thr Leu Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser Glu Ser Gly Val Leu Lys Gly
 465 470 475 480
 Gln Glu Ala Gln Glu Lys Lys Glu Ser Phe Glu Asp Lys Gly Asn Asn
 485 490 495
 Asp Lys Glu Lys Glu Arg Asp Ala Glu Lys Asp Pro Asn Lys Lys Glu
 500 505 510
 Lys Gly Asp Lys Asn Thr Lys Gly Asp Lys Gly Lys Asp Lys Val Lys
 515 520 525
 Gly Lys Arg Glu Ser Glu Ile Asn Gly Glu Lys Ser Lys Gly Ser Lys
 530 535 540
 Arg Arg Arg Gln Ile Gln Glu Gly Ser Thr Thr Lys Lys Trp Lys Ser
 545 550 555 560
 Lys Asp Lys Phe Phe Lys Gly Pro
 565

342-3PCT.ST25.txt

<210> 31
<211> 1686
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 31
atgacagtct tggaaataac tttggctgtc atcctgactc tactgggact tgccatcctg 60
gctatTTTTgt taacaagatg ggcacgatgt aagcaaagtg aaatgtatat ctccagatac 120
agttcagaac aaagtgctag acttctggac tatgaggatg gtagaggatc ccgacatgca 180
tattcaacac aaagtgcacac ttcatatgat aaccgagaga gatccaaaag agattacaca 240
ccatcaacca actctctagc actgtctcga tcaagtattg ctttacctca aggatccatg 300
agtagtataa aatgtttaca aacaactgaa gaacctcctt ccagaactgc aggagccatg 360
atgcaattca cagcccttat tcccggagct acaggaccta tcaagctctc tcaaaaaacc 420
attgtgcaaa ctccaggacc tattgtacaa tatectggat ccaatgctgg tccaccttca 480
gcaccccgcg gtccacccat ggcacccata ataatttcac agagaaccgc aagtcagctg 540
gcagcaccta taataatttc gcagagaact gcaagaatac ctcaagttca cactatggac 600
agttctggaa aatcacact gactcctgtg gttatattaa caggttacat ggatgaagaa 660
cttgcaaaaa aatcttggtc caaaatccag attctaaaat gtggaggcac tgcaaggctt 720
cagaatagcc gagaagaaaa caaggaagca ctaaagaatg acatcatatt tacgaattct 780
gtagaatcct tgaaatcagc acacataaag gagccagaaa gagaaggaaa aggcactgat 840
ttagagaaag acaaaatagg aatggagggtc aaggtagaca gtgacgctgg aataccaaaa 900
agacaggaaa cccaactaaa aatcagttag atgagtatac cacaaggaca gggagcccaa 960
ataaagaaaa gtgtgtcaga tgtaccaaga ggacaggagt cccaagtaaa gaagagttag 1020
tcagggtgtcc caaaaggaca agaagcccaa gtaacgaaga gtgggttggt tgtactgaaa 1080
ggacaggaaag ccaggtaga gaagagttag atgggtgtgc caagaagaca ggaatcccaa 1140
gtaaagaaga gtcagtctgg tgtctcaaag ggacaggaag ccaggtaaa gaagagggag 1200
tcagttgtac tgaaaggaca ggaagcccag gtagagaaga gtgagttgaa ggtacaaaaa 1260
ggacaagaag gccaagtaga gaagactgag gcagatgtgc caaaggaaca agaggtccaa 1320
gaaaagaaga gtgaggcagg tgtactgaaa ggaccagaat cccaagtaaa gaacactgag 1380
gtgagtgtac cagaaacact ggaatcccaa gtaaagaaga gtgagtcagg tgtactaaaa 1440
ggacaggaag cccaagaaaa gaaggagagt tttgaggata aaggaaataa tgataaagaa 1500
aaggagagag atgcagagaa agatccaaat aaaaaagaaa aaggtgacaa aaacacaaaa 1560
ggtgacaaaag gaaaggacaa agttaagga aagagagaat cagaaatcaa tggtgaaaaa 1620
tcaaaaggct cgaaaagggc gaaggcaaat acaggaagga agtacaacaa aaaagtggaa 1680

342-3PCT.ST25.txt

gagtaa

1686

<210> 32

<211> 1710

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 32

atgacagtct	tggaataaac	tttggtgtc	atcctgactc	tactgggact	tgccatcctg	60
gctatTTTTgt	taacaagatg	ggcacgacgt	aagcaaagtg	aaatgcatat	ctccagatac	120
agttcagaac	aaagtgtag	acttctggac	tatgaggatg	gtagaggatc	ccgacatgca	180
tattcaacac	aaagtgcac	ttcatgtgat	aaccgagaga	gatccaaaag	agattacaca	240
ccatcaacca	actctctagc	actgtctcga	tcaagtattg	ctttacctca	aggatccatg	300
agtagtataa	aatgtttaca	aacaactgaa	gaacttcctt	ccagaactgc	aggagccatg	360
atgcaattca	cagcccctat	tcccggagct	acaggaccta	tcaagctctc	tcaaaaaacc	420
attgtgcaaa	ctccaggacc	tattgtacaa	tatcctggac	ccaatgtcag	atcgcatcct	480
cacacaatca	ctggtccacc	ttcagcacc	cgcggtccac	ccatggcacc	cataataatt	540
tcacagagaa	ccgcaagtca	gctggcagca	cctataataa	tttcgcagag	aactgcaaga	600
atactcaag	ttcacactat	ggacagtctt	ggaaaaacca	cactgactcc	tgtggttata	660
ttaacagggt	acatggatga	agaacttgca	aaaaaatctt	gttccaaaat	ccagattcta	720
aaatgtggag	gcaactgcaag	gtctcagaat	agccgagaag	aaaacaagga	agcactaaag	780
aatgacatca	tattttacgaa	ttctgtagaa	tccttgaaat	cagcacacat	aaaggagcca	840
gaaagagaag	gaaaaggcac	tgattttagag	aaagacaaaa	taggaatgga	ggtcaaggta	900
gacagtgcg	ctggaatacc	aaaaagacag	gaaacccaac	taaaaatcag	tgagatgagt	960
ataccacaag	gacagggagc	caaataaag	aaaagtgtgt	cagatgtacc	aagaggacag	1020
gagtcccaag	taaagaagag	tgagtcaggt	gtcccaaaag	gacaagaagc	ccaagtaacg	1080
aagagtgggt	tggttggtact	gaaaggacag	gaagcccagg	tagagaagag	tgagatgggt	1140
gtgccaaag	gacaggaatc	ccaagtaaag	aagagtcagt	ctggtgtctc	aaagggacag	1200
gaagcccagg	taaagaagag	ggagtcagtt	gtactgaaag	gacaggaagc	ccaggtagag	1260
aagagtgcgt	tgaagggtacc	aaaaggacaa	gaaggccaag	tagagaagac	tgaggcagat	1320
gtgccaaagg	aacaagaggt	ccaagaaaag	aagagtgcgt	caggtgtact	gaaaggacca	1380
gaatcccaag	taaagaacac	tgaggtgagt	gtaccagaaa	cactggaatc	ccaagtaaag	1440
aagagtgcgt	caggtgtact	aaaaggacag	gaagcccagg	aaaagaagga	gagttttgag	1500
gataaaggaa	ataatgataa	agaaaaggag	agagatgcag	agaaagatcc	aaataaaaaa	1560
gaaaaagggtg	acaaaaacac	aaaagggtgac	aaaggaaaag	acaaagttaa	aggaaagaga	1620

342-3PCT.ST25.txt

gaatcagaaa tcaatggtga aaaatcaaaa ggctcgaaaa gggcgaaggc aaatacagga 1680
 aggaagtaca acaaaaaagt ggaagagtaa 1710

<210> 33

<211> 1665

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 33

atgacagtct tggaaataac tttggctgtc atcctgactc tactgggact tgccatcctg 60
 gctattttgt taacaagatg ggcacgatgt aagcaaagtg aaatgtatat ctccagatac 120
 agttcagaac aaagtgctag acttctggac tatgaggatg gtagaggatc ccgacatgca 180
 tattcaacac aaagtgagag atccaaaaga gattacacac catcaaccaa ctctctagca 240
 ctgtctcgat caagtattgc ttacctcaa ggatccatga gtagtataaa atgtttacaa 300
 acaactgaag aacctcctc cagaactgca ggagccatga tgcaattcac agcccctatt 360
 cccggagcta caggacctat caagctctct caaaaaacca ttgtgcaaac tccaggacct 420
 attgtacaat atcctggatc caatgctggt ccaccttcag caccctcgcg tccacccatg 480
 gcaccataa taatttcaca gagaaccgca agtcagctgg cagcacctat aataatttcg 540
 cagagaactg caagaatacc tcaagttcac actatggaca gttctggaaa aatcacactg 600
 actcctgtgg ttatattaac aggttacatg gatgaagaac ttgcaaaaaa atcttggtcc 660
 aaaatccaga ttctaaaatg tggaggcact gcaaggtctc agaatagccg agaagaaaac 720
 aaggaagcac taaagaatga catcatatct acgaattctg tagaatcctt gaaatcagca 780
 cacataaagg agccagaaag agaaggaaaa ggcactgatt tagagaaaaga caaaatagga 840
 atggagggtca aggtagacag tgacgctgga ataccaaaaa gacaggaaaac ccaactaaaa 900
 atcagtgaga tgagtatacc acaaggacag ggagcccaaa taaagaaaag tgtgtcagat 960
 gtaccaagag gacaggagtc ccaagtaaag aagagtgagt cagggtgtccc aaaaggacaa 1020
 gaagccaag taacgaagag tgggttggtt gtactgaaag gacaggaagc ccaggtagag 1080
 aagagtgaga tgggtgtgcc aagaagacag gaatcccaag taaagaagag tcagtctggt 1140
 gtctcaaagg gacaggaagc ccaggtaaag aagagggagt cagttgtact gaaaggacag 1200
 gaagcccagg tagagaagag tgagttgaag gtaccaaag gacaagaagg ccaagtagag 1260
 aagactgagg cagatgtgcc aaaggaacaa gaggtccaag aaaagaagag tgaggcaggt 1320
 gtactgaaag gaccagaatc ccaagtaaag aacactgagg tgagtgtacc agaaacactg 1380
 gaatcccaag taaagaagag tgagtcaggt gtactaaaag gacaggaagc ccaagaaaag 1440
 aaggagagtt ttgaggataa aggaaataat gataaagaaa aggagagaga tgcagagaaa 1500
 gatccaaata aaaaagaaaa aggtgacaaa aacacaaaag gtgacaaagg aaaggacaaa 1560

342-3PCT.ST25.txt

gttaaaggaa agagagaatc agaaatcaat ggtgaaaaat caaaaggctc gaaaagggcg 1620
 aaggcaaata caggaaggaa gtacaacaaa aaagtggaag agtaa 1665

<210> 34

<211> 561

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Met Thr Val Leu Glu Ile Thr Leu Ala Val Ile Leu Thr Leu Leu Gly
 1 5 10 15

Leu Ala Ile Leu Ala Ile Leu Leu Thr Arg Trp Ala Arg Cys Lys Gln
 20 25 30

Ser Glu Met Tyr Ile Ser Arg Tyr Ser Ser Glu Gln Ser Ala Arg Leu
 35 40 45

Leu Asp Tyr Glu Asp Gly Arg Gly Ser Arg His Ala Tyr Ser Thr Gln
 50 55 60

Ser Asp Thr Ser Tyr Asp Asn Arg Glu Arg Ser Lys Arg Asp Tyr Thr
 65 70 75 80

Pro Ser Thr Asn Ser Leu Ala Leu Ser Arg Ser Ser Ile Ala Leu Pro
 85 90 95

Gln Gly Ser Met Ser Ser Ile Lys Cys Leu Gln Thr Thr Glu Glu Pro
 100 105 110

Pro Ser Arg Thr Ala Gly Ala Met Met Gln Phe Thr Ala Pro Ile Pro
 115 120 125

Gly Ala Thr Gly Pro Ile Lys Leu Ser Gln Lys Thr Ile Val Gln Thr
 130 135 140

Pro Gly Pro Ile Val Gln Tyr Pro Gly Ser Asn Ala Gly Pro Pro Ser
 145 150 155 160

Ala Pro Arg Gly Pro Pro Met Ala Pro Ile Ile Ile Ser Gln Arg Thr
 165 170 175

Ala Ser Gln Leu Ala Ala Pro Ile Ile Ile Ser Gln Arg Thr Ala Arg
 180 185 190

Ile Pro Gln Val His Thr Met Asp Ser Ser Gly Lys Ile Thr Leu Thr
 195 200 205

342-3PCT.ST25.txt

Pro Val Val Ile Leu Thr Gly Tyr Met Asp Glu Glu Leu Ala Lys Lys
 210 215 220
 Ser Cys Ser Lys Ile Gln Ile Leu Lys Cys Gly Gly Thr Ala Arg Ser
 225 230 235 240
 Gln Asn Ser Arg Glu Glu Asn Lys Glu Ala Leu Lys Asn Asp Ile Ile
 245 250 255
 Phe Thr Asn Ser Val Glu Ser Leu Lys Ser Ala His Ile Lys Glu Pro
 260 265 270
 Glu Arg Glu Gly Lys Gly Thr Asp Leu Glu Lys Asp Lys Ile Gly Met
 275 280 285
 Glu Val Lys Val Asp Ser Asp Ala Gly Ile Pro Lys Arg Gln Glu Thr
 290 295 300
 Gln Leu Lys Ile Ser Glu Met Ser Ile Pro Gln Gly Gln Gly Ala Gln
 305 310 315 320
 Ile Lys Lys Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Gly Gln Glu Ser Gln Val
 325 330 335
 Lys Lys Ser Glu Ser Gly Val Pro Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Thr
 340 345 350
 Lys Ser Gly Leu Val Val Leu Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Glu Lys
 355 360 365
 Ser Glu Met Gly Val Pro Arg Arg Gln Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser
 370 375 380
 Gln Ser Gly Val Ser Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Lys Lys Arg Glu
 385 390 395 400
 Ser Val Val Leu Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Glu Lys Ser Glu Leu
 405 410 415
 Lys Val Pro Lys Gly Gln Glu Gly Gln Val Glu Lys Thr Glu Ala Asp
 420 425 430
 Val Pro Lys Glu Gln Glu Val Gln Glu Lys Lys Ser Glu Ala Gly Val
 435 440 445
 Leu Lys Gly Pro Glu Ser Gln Val Lys Asn Thr Glu Val Ser Val Pro
 450 455 460
 Glu Thr Leu Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser Glu Ser Gly Val Leu Lys
 465 470 475 480

342-3PCT.ST25.txt

Gly Gln Glu Ala Gln Glu Lys Lys Glu Ser Phe Glu Asp Lys Gly Asn
 485 490 495

Asn Asp Lys Glu Lys Glu Arg Asp Ala Glu Lys Asp Pro Asn Lys Lys
 500 505 510

Glu Lys Gly Asp Lys Asn Thr Lys Gly Asp Lys Gly Lys Asp Lys Val
 515 520 525

Lys Gly Lys Arg Glu Ser Glu Ile Asn Gly Glu Lys Ser Lys Gly Ser
 530 535 540

Lys Arg Ala Lys Ala Asn Thr Gly Arg Lys Tyr Asn Lys Lys Val Glu
 545 550 555 560

Glu

<210> 35

<211> 569

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Met Thr Val Leu Glu Ile Thr Leu Ala Val Ile Leu Thr Leu Gly
 1 5 10 15

Leu Ala Ile Leu Ala Ile Leu Leu Thr Arg Trp Ala Arg Arg Lys Gln
 20 25 30

Ser Glu Met His Ile Ser Arg Tyr Ser Ser Glu Gln Ser Ala Arg Leu
 35 40 45

Leu Asp Tyr Glu Asp Gly Arg Gly Ser Arg His Ala Tyr Ser Thr Gln
 50 55 60

Ser Asp Thr Ser Cys Asp Asn Arg Glu Arg Ser Lys Arg Asp Tyr Thr
 65 70 75 80

Pro Ser Thr Asn Ser Leu Ala Leu Ser Arg Ser Ser Ile Ala Leu Pro
 85 90 95

Gln Gly Ser Met Ser Ser Ile Lys Cys Leu Gln Thr Thr Glu Glu Leu
 100 105 110

Pro Ser Arg Thr Ala Gly Ala Met Met Gln Phe Thr Ala Pro Ile Pro
 115 120 125

342-3PCT.ST25.txt

Gly Ala Thr Gly Pro Ile Lys Leu Ser Gln Lys Thr Ile Val Gln Thr
 130 135 140
 Pro Gly Pro Ile Val Gln Tyr Pro Gly Pro Asn Val Arg Ser His Pro
 145 150 155 160
 His Thr Ile Thr Gly Pro Pro Ser Ala Pro Arg Gly Pro Pro Met Ala
 165 170 175
 Pro Ile Ile Ile Ser Gln Arg Thr Ala Ser Gln Leu Ala Ala Pro Ile
 180 185 190
 Ile Ile Ser Gln Arg Thr Ala Arg Ile Pro Gln Val His Thr Met Asp
 195 200 205
 Ser Ser Gly Lys Thr Thr Leu Thr Pro Val Val Ile Leu Thr Gly Tyr
 210 215 220
 Met Asp Glu Glu Leu Ala Lys Lys Ser Cys Ser Lys Ile Gln Ile Leu
 225 230 235 240
 Lys Cys Gly Gly Thr Ala Arg Ser Gln Asn Ser Arg Glu Glu Asn Lys
 245 250 255
 Glu Ala Leu Lys Asn Asp Ile Ile Phe Thr Asn Ser Val Glu Ser Leu
 260 265 270
 Lys Ser Ala His Ile Lys Glu Pro Glu Arg Glu Gly Lys Gly Thr Asp
 275 280 285
 Leu Glu Lys Asp Lys Ile Gly Met Glu Val Lys Val Asp Ser Asp Ala
 290 295 300
 Gly Ile Pro Lys Arg Gln Glu Thr Gln Leu Lys Ile Ser Glu Met Ser
 305 310 315 320
 Ile Pro Gln Gly Gln Gly Ala Gln Ile Lys Lys Ser Val Ser Asp Val
 325 330 335
 Pro Arg Gly Gln Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser Glu Ser Gly Val Pro
 340 345 350
 Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Thr Lys Ser Gly Leu Val Val Leu Lys
 355 360 365
 Gly Gln Glu Ala Gln Val Glu Lys Ser Glu Met Gly Val Pro Arg Arg
 370 375 380
 Gln Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser Gln Ser Gly Val Ser Lys Gly Gln
 385 390 395 400

342-3PCT.ST25.txt

Glu Ala Gln Val Lys Lys Arg Glu Ser Val Val Leu Lys Gly Gln Glu
 405 410 415

Ala Gln Val Glu Lys Ser Glu Leu Lys Val Pro Lys Gly Gln Glu Gly
 420 425 430

Gln Val Glu Lys Thr Glu Ala Asp Val Pro Lys Glu Gln Glu Val Gln
 435 440 445

Glu Lys Lys Ser Glu Ala Gly Val Leu Lys Gly Pro Glu Ser Gln Val
 450 455 460

Lys Asn Thr Glu Val Ser Val Pro Glu Thr Leu Glu Ser Gln Val Lys
 465 470 475 480

Lys Ser Glu Ser Gly Val Leu Lys Gly Gln Glu Ala Gln Glu Lys Lys
 485 490 495

Glu Ser Phe Glu Asp Lys Gly Asn Asn Asp Lys Glu Lys Glu Arg Asp
 500 505 510

Ala Glu Lys Asp Pro Asn Lys Lys Glu Lys Gly Asp Lys Asn Thr Lys
 515 520 525

Gly Asp Lys Gly Lys Asp Lys Val Lys Gly Lys Arg Glu Ser Glu Ile
 530 535 540

Asn Gly Glu Lys Ser Lys Gly Ser Lys Arg Ala Lys Ala Asn Thr Gly
 545 550 555 560

Arg Lys Tyr Asn Lys Lys Val Glu Glu
 565

<210> 36

<211> 554

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Met Thr Val Leu Glu Ile Thr Leu Ala Val Ile Leu Thr Leu Leu Gly
 1 5 10 15

Leu Ala Ile Leu Ala Ile Leu Leu Thr Arg Trp Ala Arg Cys Lys Gln
 20 25 30

Ser Glu Met Tyr Ile Ser Arg Tyr Ser Ser Glu Gln Ser Ala Arg Leu
 35 40 45

342-3PCT.ST25.txt

Leu Asp Tyr Glu Asp Gly Arg Gly Ser Arg His Ala Tyr Ser Thr Gln
 50 55 60
 Ser Glu Arg Ser Lys Arg Asp Tyr Thr Pro Ser Thr Asn Ser Leu Ala
 65 70 75 80
 Leu Ser Arg Ser Ser Ile Ala Leu Pro Gln Gly Ser Met Ser Ser Ile
 85 90 95
 Lys Cys Leu Gln Thr Thr Glu Glu Pro Pro Ser Arg Thr Ala Gly Ala
 100 105 110
 Met Met Gln Phe Thr Ala Pro Ile Pro Gly Ala Thr Gly Pro Ile Lys
 115 120 125
 Leu Ser Gln Lys Thr Ile Val Gln Thr Pro Gly Pro Ile Val Gln Tyr
 130 135 140
 Pro Gly Ser Asn Ala Gly Pro Pro Ser Ala Pro Arg Gly Pro Pro Met
 145 150 155 160
 Ala Pro Ile Ile Ile Ser Gln Arg Thr Ala Ser Gln Leu Ala Ala Pro
 165 170 175
 Ile Ile Ile Ser Gln Arg Thr Ala Arg Ile Pro Gln Val His Thr Met
 180 185 190
 Asp Ser Ser Gly Lys Ile Thr Leu Thr Pro Val Val Ile Leu Thr Gly
 195 200 205
 Tyr Met Asp Glu Glu Leu Ala Lys Lys Ser Cys Ser Lys Ile Gln Ile
 210 215 220
 Leu Lys Cys Gly Gly Thr Ala Arg Ser Gln Asn Ser Arg Glu Glu Asn
 225 230 235 240
 Lys Glu Ala Leu Lys Asn Asp Ile Ile Phe Thr Asn Ser Val Glu Ser
 245 250 255
 Leu Lys Ser Ala His Ile Lys Glu Pro Glu Arg Glu Gly Lys Gly Thr
 260 265 270
 Asp Leu Glu Lys Asp Lys Ile Gly Met Glu Val Lys Val Asp Ser Asp
 275 280 285
 Ala Gly Ile Pro Lys Arg Gln Glu Thr Gln Leu Lys Ile Ser Glu Met
 290 295 300
 Ser Ile Pro Gln Gly Gln Gly Ala Gln Ile Lys Lys Ser Val Ser Asp
 305 310 315 320

342-3PCT.ST25.txt

Val Pro Arg Gly Gln Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser Glu Ser Gly Val
 325 330 335
 Pro Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Thr Lys Ser Gly Leu Val Val Leu
 340 345 350
 Lys Gly Gln Glu Ala Gln Val Glu Lys Ser Glu Met Gly Val Pro Arg
 355 360 365
 Arg Gln Glu Ser Gln Val Lys Lys Ser Gln Ser Gly Val Ser Lys Gly
 370 375 380
 Gln Glu Ala Gln Val Lys Lys Arg Glu Ser Val Val Leu Lys Gly Gln
 385 390 395 400
 Glu Ala Gln Val Glu Lys Ser Glu Leu Lys Val Pro Lys Gly Gln Glu
 405 410 415
 Gly Gln Val Glu Lys Thr Glu Ala Asp Val Pro Lys Glu Gln Glu Val
 420 425 430
 Gln Glu Lys Lys Ser Glu Ala Gly Val Leu Lys Gly Pro Glu Ser Gln
 435 440 445
 Val Lys Asn Thr Glu Val Ser Val Pro Glu Thr Leu Glu Ser Gln Val
 450 455 460
 Lys Lys Ser Glu Ser Gly Val Leu Lys Gly Gln Glu Ala Gln Glu Lys
 465 470 475 480
 Lys Glu Ser Phe Glu Asp Lys Gly Asn Asn Asp Lys Glu Lys Glu Arg
 485 490 495
 Asp Ala Glu Lys Asp Pro Asn Lys Lys Glu Lys Gly Asp Lys Asn Thr
 500 505 510
 Lys Gly Asp Lys Gly Lys Asp Lys Val Lys Gly Lys Arg Glu Ser Glu
 515 520 525
 Ile Asn Gly Glu Lys Ser Lys Gly Ser Lys Arg Ala Lys Ala Asn Thr
 530 535 540
 Gly Arg Lys Tyr Asn Lys Lys Val Glu Glu
 545 550

<210> 37

<211> 1182

<212> DNA

342-3PCT.ST25.txt

<213> Homo sapiens

```

<400> 37
acacaggttg gagcagagaa agaggaaaca tagaggtgcc aaaggaacaa agacataatg      60
atgtcatcca agccaacaag ccatgctgaa gtaaataaaa ccatacccaa cccttaccca      120
ccaggcagct ttatggctcc tggatttcaa cagcctctgg gttcaatcaa cttagaaaac      180
caagctcagg gtgctcagcg tgctcagccc tacggcatca catctccggg aatctttgct      240
agcagtcaac cgggtcaagg aaatatacaa atgataaatc caagtgtggg aacagcagta      300
atgaacttta aagaagaagc aaaggcacta ggggtgatcc agatcatggg tggattgatg      360
cacattgggt ttggaattgt tttgtgttta atatccttct cttttagaga agtattaggt      420
tttgcttcta ctgctgttat tgggtggata ccattctggg gtggcctttc ttttattatc      480
tctggctctc tctctgtgtc agcatccaag gagctttccc gttgtctggg gaaaggcagc      540
ctgggaatga acattgttag ttctatcttg gccttcattg gagtgattct gctgctgggt      600
gatatgtgca tcaatggggg agctggccaa gactactggg ccgtgctttc tggaaaaggc      660
atctcagcca cgctgatgat ctctccctc ttggagttct tcgtagcttg tgccacagcc      720
cattttgcca accaagcaaa caccacaacc aatatgtctg tcctggttat tccaaatatg      780
tatgaaagca accctgtgac accagcgtct tcttcagctc ctcccagatg caacaactac      840
tcagctaata cccctaaata gtaaaagaaa aaggggtatc agtctaattc catggagaaa      900
aactacttgc aaaaacttct taagaagatg tcttttattg tctacaatga tttctagtct      960
ttaaaaactg tgtttgagat ttgtttttag gttggctgct aatgatggct gtatctccct      1020
tcactgtctc ttcctacatt accactacta catgctggca aaggatgaagg atcagaggac      1080
tgaaaaatga ttctgcaact ctcttaaagt tagaaatgtt tctgttcata ttactttttc      1140
cttaataaaa tgtcattaga aacaaaaaaa aaaaaaaaaa aa                        1182

```

<210> 38

<211> 267

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

```

Met Met Ser Ser Lys Pro Thr Ser His Ala Glu Val Asn Glu Thr Ile
1           5           10           15

```

```

Pro Asn Pro Tyr Pro Pro Gly Ser Phe Met Ala Pro Gly Phe Gln Gln
20           25           30

```

```

Pro Leu Gly Ser Ile Asn Leu Glu Asn Gln Ala Gln Gly Ala Gln Arg
35           40           45

```

342-3PCT.ST25.txt

Ala Gln Pro Tyr Gly Ile Thr Ser Pro Gly Ile Phe Ala Ser Ser Gln
 50 55 60

Pro Gly Gln Gly Asn Ile Gln Met Ile Asn Pro Ser Val Gly Thr Ala
 65 70 75 80

Val Met Asn Phe Lys Glu Glu Ala Lys Ala Leu Gly Val Ile Gln Ile
 85 90 95

Met Val Gly Leu Met His Ile Gly Phe Gly Ile Val Leu Cys Leu Ile
 100 105 110

Ser Phe Ser Phe Arg Glu Val Leu Gly Phe Ala Ser Thr Ala Val Ile
 115 120 125

Gly Gly Tyr Pro Phe Trp Gly Gly Leu Ser Phe Ile Ile Ser Gly Ser
 130 135 140

Leu Ser Val Ser Ala Ser Lys Glu Leu Ser Arg Cys Leu Val Lys Gly
 145 150 155 160

Ser Leu Gly Met Asn Ile Val Ser Ser Ile Leu Ala Phe Ile Gly Val
 165 170 175

Ile Leu Leu Leu Val Asp Met Cys Ile Asn Gly Val Ala Gly Gln Asp
 180 185 190

Tyr Trp Ala Val Leu Ser Gly Lys Gly Ile Ser Ala Thr Leu Met Ile
 195 200 205

Phe Ser Leu Leu Glu Phe Phe Val Ala Cys Ala Thr Ala His Phe Ala
 210 215 220

Asn Gln Ala Asn Thr Thr Thr Asn Met Ser Val Leu Val Ile Pro Asn
 225 230 235 240

Met Tyr Glu Ser Asn Pro Val Thr Pro Ala Ser Ser Ser Ala Pro Pro
 245 250 255

Arg Cys Asn Asn Tyr Ser Ala Asn Ala Pro Lys
 260 265

<210> 39

<211> 1948

<212> DNA

<213> Homo sapiens

342-3PCT.ST25.txt

<400> 39
gcacgagggtt ttgaggacca gcaacacagc aatacttcca gatctccata taacctctgt 60
tcatttgga ggggctttgt attttcaaca ggagagttca aagttcattt ttttttcagc 120
aactacagtt ctaagtgaat tctattttta ttgatacatg gtattttaca tgtttatggg 180
atacatatga gtcataatct attttaata ataccttagt gttgtaaaat caacagtgc 240
ttttaaaaga aatatacctt gtttaattatc ccacatgtgt ctccagaagt acagcttgaa 300
caaatccacc ttctgtggac caagcaccac cctgggcatt tctagcatga gcaaaatcca 360
aggctcctggc tggactccag agatgctatt tacctcagaa gcatgacaat aggaggcaga 420
aggagcaggc aaatccaagt cttttcttgt agtttccttg tttggggagg aaaagttgag 480
ttttactatt atggaaaaga aacaggaaat agagacagac aaagagatat gacaatacag 540
tcctgccacc cagatactca ttccaccta ccattccatg cttttgtttt gaatatataa 600
gtatgtacat aaaggtaggt actctcaagt ccatcagggc ttggctgtcc actgtttttg 660
aagttccaga atgtttttgc taagttgagg aaataccaaa tcaggactat gaaaattatg 720
gtatatattg atgtgtcaca gaacacagat gtgacataat aaagatgtgt aagattatat 780
atataacttg tgtgtacacc tacctcatct ggggataaca cctcaagttt aattttgagg 840
cttgggtcaa tctgtcttcc cttccctttc ataggctctc tatgagatat tgtcatagat 900
tccatgttat gcaatagcca tagaatatga catctctcta tgataattct atattacttt 960
aattgctgca cagaagttca ttgtatgtaa gtgccacagt atattataga tcttcttgtg 1020
ggacatctat ttctagttta tgtgatagta tagcactttc atgaatgttc ttgtacttga 1080
tctttacaca ttttcttttt tccttaggat gaattctgag agatgtaatt gatggggcaa 1140
aatgtactca ctgtttgagg tttgaaattt ttccatcaaa agctgggtact cttgggtttt 1200
taagacaaaag agcaaatcct cccctgccag gattgacttt tggctctttt ttttcaaacc 1260
tcactgcttt ttggtttagt tgtcataaaa tgccaagcac catgaacagg gctccatgaa 1320
ggggctcaga ggtaggaggg ctgtgattag gagaaggcct ggactgatgg gcaatttgag 1380
tgctcagaat tagagtgagg ggggtgggggt gctgcaggga cagatgctgg ggaaagacac 1440
cctgaagggc aaaggagca acaatggctg cagtacatgt ggcttttcag ctagcgaga 1500
ggatggaaac cagagtgggc tgatgattgg atgccaggcc tgagccagca actgtgatcc 1560
tgagctgtgc acacttctgg ttgggattat ttctggtttc tacttctgt ttgaagatgt 1620
ggcatggaga gtgctctgct ttgacctgaa gtattttatc taccctcagt ctcaggacac 1680
tgttgatgga attaaggcca agcacatctg caaaaaagac attgctggag gaggtgcaaa 1740
gagctggaaa ccaagtctcc agtcctggga aaagcagtgg tatggaaaag caatggaaaag 1800
agcattttga aaatgccatt ccactgtttt ctggccttta tgatttctgc tgagaaatcc 1860
actgttagtc tgatgggggc tccttcatag caccaatgac ctgaagagcc ttgttgaagg 1920
aagactccat ctgatgactc agagcaag 1948

342-3PCT.ST25.txt

<210> 40

<211> 1406

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 40

```

cggtgagagg ggcgcgcagc agcagctcct caacgccgca acgcgccggc ccaactgcag      60
gaaggctctgt gctctggagc cagggtaaat ggttataaaa ttatacacca tggccctcct      120
aaagacactc taggaaaacc atgtcatcct gatcttaaaa cacctgcaag aaagagcaca      180
gtacttcacc attaataaag tagatatttc atcctgctca gaaaaccaac atttccagca      240
atggctttac taccggtggt gtttctggtt actgtgctgc ttccatcttt acctgcagaa      300
ggaaaggatc ccgcttttac tgctttgtta accaccaggt tgcaagtgc aaggagatt      360
gtaaataaac acaatgaact aaggaaagca gtctctccac ctgccagtaa catgctaaag      420
atggaatgga gcagagaggt aacaacgaat gcccaaaggt gggcaaaca gtgcacttta      480
caacatagtg atccagagga ccgcaaaacc agtacaagat gtggtgagaa tctctatatg      540
tcaagtgacc ctacttcctg gtcttctgca atccaaagct ggatgacga gatcctagat      600
tttgtctatg gtgtaggacc aaagagtccc aatgcagttg ttggacatta tactcagctt      660
gtttgttact cgacttacca ggtaggctgt ggaattgcct actgtcccaa tcaagatagt      720
ctaaaatact actatgtttg ccaatattgt cctgctggtg ataatatgaa tagaaagaat      780
accccgtagc aacaaggaac accttggtgcc ggttgccctg atgactgtga caaaggacta      840
tgcaccaata gttgccagta tcaagatctc ctaagtaact gtgattcctt gaagaataca      900
gctggctgtg aacatgagtt actcaaggaa aagtgaagg ctacttgctt atgtgagaac      960
aaaatttact gatttaccta gtgagcattg tgcaagactg catggataag ggctgcatca     1020
tttaattgct acataccagt ggaaattgta tgtatgttag tgacaaattt gatttcaaag     1080
agcaatgcat cttctcccc agatcatcac agaaatcact ttcaggcaat gatttacaag     1140
agtagcatag tagatgatga caactgtgaa ctctgacata aatttagtgc ttataacga     1200
actgaatcag gttgaggatt ttgaaaactg tataaccata ggatttaggt cactaggact     1260
ttgatcaaaa atggtgcatt acgtatttcc tgaaacatgc taaagaagaa gactgtaaca     1320
tcattgccat tcctactacc tgagttttta cttgcataaa caataaattc aaagctttac     1380
atctgcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa                                     1406

```

<210> 41

<211> 243

<212> PRT

<213> Homo sapiens

342-3PCT.ST25.txt

<400> 41

Met Ala Leu Leu Pro Val Leu Phe Leu Val Thr Val Leu Leu Pro Ser
 1 5 10 15

Leu Pro Ala Glu Gly Lys Asp Pro Ala Phe Thr Ala Leu Leu Thr Thr
 20 25 30

Gln Leu Gln Val Gln Arg Glu Ile Val Asn Lys His Asn Glu Leu Arg
 35 40 45

Lys Ala Val Ser Pro Pro Ala Ser Asn Met Leu Lys Met Glu Trp Ser
 50 55 60

Arg Glu Val Thr Thr Asn Ala Gln Arg Trp Ala Asn Lys Cys Thr Leu
 65 70 75 80

Gln His Ser Asp Pro Glu Asp Arg Lys Thr Ser Thr Arg Cys Gly Glu
 85 90 95

Asn Leu Tyr Met Ser Ser Asp Pro Thr Ser Trp Ser Ser Ala Ile Gln
 100 105 110

Ser Trp Tyr Asp Glu Ile Leu Asp Phe Val Tyr Gly Val Gly Pro Lys
 115 120 125

Ser Pro Asn Ala Val Val Gly His Tyr Thr Gln Leu Val Trp Tyr Ser
 130 135 140

Thr Tyr Gln Val Gly Cys Gly Ile Ala Tyr Cys Pro Asn Gln Asp Ser
 145 150 155 160

Leu Lys Tyr Tyr Tyr Val Cys Gln Tyr Cys Pro Ala Gly Asn Asn Met
 165 170 175

Asn Arg Lys Asn Thr Pro Tyr Gln Gln Gly Thr Pro Cys Ala Gly Cys
 180 185 190

Pro Asp Asp Cys Asp Lys Gly Leu Cys Thr Asn Ser Cys Gln Tyr Gln
 195 200 205

Asp Leu Leu Ser Asn Cys Asp Ser Leu Lys Asn Thr Ala Gly Cys Glu
 210 215 220

His Glu Leu Leu Lys Glu Lys Cys Lys Ala Thr Cys Leu Cys Glu Asn
 225 230 235 240

Lys Ile Tyr

342-3PCT.ST25.txt

<210> 42

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<400> 42

tctagcactg tctcgatcaa g

21

<210> 43

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<400> 43

tgtcctcttg gtacatctga c

21

<210> 44

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<400> 44

ctgtgtcagc atccaaggag c

21

<210> 45

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<400> 45

ttcacctttg ccagcatgta g

21

<210> 46

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<400> 46

cttgctctga gtcacagat g

21

342-3PCT.ST25.txt

<210> 47

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<400> 47

cacagaatat gagccatata g

21

<210> 48

<211> 22

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<400> 48

ggtgtcactt ctgtgccttc ct

22

<210> 49

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<400> 49

cggcaccagt tccaacaata g

21

<210> 50

<211> 18

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<400> 50

caaaggttct ccaaattgt

18

<210> 51

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

342-3PCT.ST25.txt

<400> 51
tagcgccctca actgtcgttg g 21

<210> 52

<211> 23

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<400> 52
cgtgagcgct tcgagatggt ccg 23

<210> 53

<211> 23

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<400> 53
cctaaccagc tgcccaactg tag 23

<210> 54

<211> 1550

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 54
atgaatgaaa gtcctgatcc gactgacctg gcgaggagtc tcatagagct cggccccaat 60
gacagtccac agacaagtga atttaaagga gcaaccgagg aggcacctgc gaaagaaagc 120
ccacacacaa gtgaatttaa aggagcagcc cgggtgtcac ctatcagtga aagtgtgtta 180
gcacgacttt ccaagtttga agttgaagat gctgaaaatg ttgcttcata tgacagcaag 240
attaagaaaa ttgtgcattc aattgtatca tcctttgcat ttggactatt tggagttttc 300
ctggtcttac tggatgtcac tctcatcctt gccgacctaa ttttactga cagcaaactt 360
tatattcctt tggagtatcg ttctatttct ctagctattg ccttattttt tctcatggat 420
gttcttcttc gagtatttgt agaaaggaga cagcagtatt tttctgactt atttaacatt 480
ttagatactg ccattattgt gattcttctg ctggttgatg tcggtttacat tttttttgac 540
attaagttgc ttaggaatat tcccagatgg acacatttac ttcgacttct acgacttatt 600
attctgttaa gaatttttca tctgtttcat caaaaaagac aacttgaaaa gctgataaga 660
aggcgggttt cagaaaacaa aaggcgatac acaagggatg gatttgacct agacctcact 720
tacgttacag aacgtattat tgctatgtca tttccatctt ctggaaggca gtctttctat 780

342-3PCT.ST25.txt

```

agaatccaa tcaaggaagt tgtgcggttt ctagataaga aacaccgaaa ccactatcga      840
gtctacaatc tatgcagtga aagagcttac gatcctaagc acttccataa tagggtcggt      900
agaatcatga ttgatgatca taatgtcccc actctacatc agatgggtggg tttcaccaag      960
gaagtaaatg agtggatggc tcaagatctt gaaaacatcg tagcgattca ctgtaaagga    1020
ggcacagata gaacaggaac tatggtttgt gccttcctta ttgcctctga aatatgttca    1080
actgcaaagg aaagcctgta ttattttgga gaaaggcgaa cagataaaac ccacagcgaa    1140
aaatttcagg gagtagaaac tccttctcag gttatgtacg tgatctaaaa atccaaatag    1200
aaatggagaa aaaggttgtc ttttccacta tttcattagg aaaatgttcg gtacttgata    1260
acattacaac agacaaaata ttaattgatg tattcgacgg tccacctctg tatgatgatg    1320
tgaaagtgca gtttttctat tcgaatcttc ctacatacta tgacaattgc tcattttact    1380
tctggttgca cacatctttt attgaaaata acaggcttta tctacaaaaa aatgaattgg    1440
ataatctaca taaacaaaaa gcacggagaa tttatccatc agattttgcc gtggagatac    1500
tttttgcgga gaaaatgact tccagtgatg ttgtagctgg atccgattaa                1550

```

<210> 55

<211> 1407

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 55

```

atgaatgaaa gtcctgatcc gactgacctg gcgggagtca tcattgagct cgcccccaat      60
gacagtccac agacaagtga atttaaagga gcaaccgagg aggcacctgc gaaagaaagc    120
ccacacacaa gtgaatttaa aggagcagcc cgggtgtcac ctatcagtga aagtgtgtta    180
gcacgacttt ccaagtttga agttgaagat gctgaaaatg ttgcttcata tgacagcaag    240
attaagaaaa ttgtgcattc aattgtatca tcctttgcat ttggactatt tggagttttc    300
ctggtcttac tggatgtcac tctcatcctt gccgacctaa ttttactga cagcaaactt    360
tatattcctt tggagtatcg ttctatttct ctagctattg ccttattttt tctcatggat    420
gttcttcttc gagtatttgt agaaaggaga cagcagtatt tttctgactt atttaacatt    480
ttagatactg ccattattgt gattcttctg ctggttgatg tcgtttacat ttttttgac    540
attaagttgc ttaggaatat tcccagatgg acacatttac ttcgacttct acgacttatt    600
attctgttaa gaatttttca tctgtttcat caaaaaagac aacttgaaaa gctgataaga    660
aggcgggttt cagaaaacaa aaggcgatac acaagggatg gatttgacct agacctcact    720
tacgttacag aacgtattat tgctatgtca tttccatctt ctggaaggca gtctttctat    780
agaatccaa tcaaggaagt tgtgcggttt ctagataaga aacaccgaaa ccactatcga      840
gtctacaatc tatgcagtga aagagcttac gatcctaagc acttccataa tagggtcggt      900

```

342-3PCT.ST25.txt

agaatcatga ttgatgatca taatgtcccc actctacatc agatggtggt tttcaccaag 960
 gaagtaaag agtggatggc tcaagatctt gaaaacatcg tagcgattca ctgtaaagga 1020
 ggcacagggt atgtacgtga tctaaaaatc caaatagaaa tggagaaaaa ggttgtcttt 1080
 tccactatct cattaggaaa atgttcggtg cttgataaca ttacaacaga caaaatatta 1140
 attgatgtat tcgacggtcc acctctgtat gatgatgtga aagtgcagtt tttctattcg 1200
 aatcttccta catactatga caattgctca ttttacttct ggttgacac atcttttatt 1260
 gaaaataaca ggctttatct accaaaaaat gaattggata atctacataa acaaaaagca 1320
 cggagaattt atccatcaga ttttgccgtg gagatacttt ttggcgagaa aatgacttcc 1380
 agtgatgttg tagctggatc cgattaa 1407

<210> 56

<211> 1413

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 56

atgaatgaaa gtcctgatcc gactgacctg gcgggagtca tcattgagct cggccccaat 60
 gacagtccac agacaagtga atttaaagga gcaaccgagg aggcacctgc gaaagaaagt 120
 gtgttagcac gactttccaa gtttgaagt gaagatgctg aaaatgttgc ttcatatgac 180
 agcaagatta agaaaattgt gcattcaatt gtatcatcct ttgcatttgg actatttggg 240
 gttttccttg tcttactgga tgtcactctc atccttgccg acctaatctt cactgacagc 300
 aaactttata ttcctttgga gtatcggttct atttctctag ctattgcctt attttttctc 360
 atggatgttc ttcttcgagt attttagaaa aggagacagc agtatttttc tgacttattt 420
 aacatttttag atactgccat tattgtgatt cttctgctgg ttgatgtcgt ttacattttt 480
 ttgacatta agttgcttag gaatattccc agatggacac atttacttcg acttctacga 540
 cttattattc tgtaagaat ttttcatctg tttcatcaaa aaagacaact tgaaaagctg 600
 ataagaaggc gggtttcaga aaacaaaagg cgatacaciaa gggatggatt tgacctagac 660
 ctcacttacg ttacagaacg tattattgct atgtcatttc catcttctgg aaggcagtct 720
 ttctatagaa atccaatcaa ggaagtgtg cggtttctag ataagaaaca ccgaaaccac 780
 tatcgagtct acaatctatg cagtgaagaa gcttacgatc ctaagcattt ccataatagg 840
 gtcgttagaa tcattgattg tgatcataat gtccccactc tacatcagat ggtggttttc 900
 accaaggaag taaatgagtg gatggctcaa gatcttgaaa acatcgtagc gattcactgt 960
 aaaggaggca cagatagaac aggaactatg gtttgtgcct tccttattgc ctctgaaata 1020
 tgttcaactg caaaggaaag cctgtattat tttggagaaa ggccaacaga taaaaccac 1080
 agcgaaaaat ttcaggagtg agaaactcct tctgtacttg ataacattac aacagacaaa 1140

342-3PCT.ST25.txt

atattaattg atgtattcga cgggccacct ctgtatgatg atgtgaaagt gcagtttttc 1200
 tattcgaatc ttctacata ctatgacaat tgctcatttt acttctgggt gcacacatct 1260
 ttattgaaa ataacaggct ttatctacca aaaaatgaat tggataatct acataaacia 1320
 aaagcacgga gaatttatcc atcagatttt gccgtggaga tactttttgg cgagaaaatg 1380
 acttccagt atgtttagc tggatccgat taa 1413

<210> 57

<211> 1353

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 57
 atgaatgaaa gtcctgatcc gactgacctg gcgggagtca tcattgagct cggccccaat 60
 gacagtccac agacaagtga atttaaagga gcaaccgagg aggcacctgc gaaagaaagt 120
 gtgttagcac gactttccaa gtttgaagtt gaagatgctg aaaatgttgc ttcataatgac 180
 agcaagatta agaaaattgt gcattcaatt gtatcatcct ttgcatttgg actatttggg 240
 gttttcctgg tcttactgga tgtcactctc atccttgccg acctaatttt cactgacagc 300
 aaactttata ttcctttgga gtatcgttct atttctctag ctattgcctt attttttctc 360
 atggatgttc ttcttcgagt atttgtagaa aggagacagc agtatttttc tgacttattt 420
 aacatttttag atactgccat tattgtgatt cttctgctgg ttgatgtcgt ttacattttt 480
 ttgacatta agttgcttag gaatattccc agatggacac atttacttcg acttctacga 540
 cttattattc tgttaagaat ttttcatctg tttcatcaaa aaagacaact tgaaaagctg 600
 ataagaaggc gggtttcaga aaacaaaagg cgatacacaa gggatggatt tgacctagac 660
 ctcaattacg ttacagaacg tattattgct atgtcatttc catcttctgg aaggcagtct 720
 ttctatagaa atccaatcaa ggaagtgtg cggtttctag ataagaaaca ccgaaaccac 780
 tatcgagtct acaatctatg cagtgaaga gcttacgac ctaagcactt ccataatagg 840
 gtcgttagaa tcatgattga tgatcataat gtccccactc tacatcagat ggtggttttc 900
 accaaggaag taaatgagtg gatggctcaa gatcttgaaa acatcgtagc gattcactgt 960
 aaaggaggca caggttatgt acgtgatcta aaaatccaaa tagaaatgga gaaaaaggtt 1020
 gtcttttcca ctatttcatt aggaaaatgt tcggtacttg ataacattac aacagacaaa 1080
 atattaattg atgtattcga cgggccacct ctgtatgatg atgtgaaagt gcagtttttc 1140
 tattcgaatc ttctacata ctatgacaat tgctcatttt acttctgggt gcacacatct 1200
 ttattgaaa ataacaggct ttatctacca aaaaatgaat tggataatct acataaacia 1260
 aaagcacgga gaatttatcc atcagatttt gccgtggaga tactttttgg cgagaaaatg 1320
 acttccagt atgtttagc tggatccgat taa 1353

342-3PCT.ST25.txt

<210> 58

<211> 395

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
1 5 10 15

Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
20 25 30

Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Pro His Thr Ser Glu Phe Lys Gly
35 40 45

Ala Ala Arg Val Ser Pro Ile Ser Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser
50 55 60

Lys Phe Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys
65 70 75 80

Ile Lys Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu
85 90 95

Phe Gly Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp
100 105 110

Leu Ile Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser
115 120 125

Ile Ser Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg
130 135 140

Val Phe Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile
145 150 155 160

Leu Asp Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr
165 170 175

Ile Phe Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His
180 185 190

Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu
195 200 205

Phe His Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser
210 215 220

342-3PCT.ST25.txt

Glu Asn Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr
 225 230 235 240
 Tyr Val Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg
 245 250 255
 Gln Ser Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp
 260 265 270
 Lys Lys His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Glu Arg
 275 280 285
 Ala Tyr Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile Met Ile
 290 295 300
 Asp Asp His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe Thr Lys
 305 310 315 320
 Glu Val Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val Ala Ile
 325 330 335
 His Cys Lys Gly Gly Thr Asp Arg Thr Gly Thr Met Val Cys Ala Phe
 340 345 350
 Leu Ile Ala Ser Glu Ile Cys Ser Thr Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Tyr
 355 360 365
 Phe Gly Glu Arg Arg Thr Asp Lys Thr His Ser Glu Lys Phe Gln Gly
 370 375 380
 Val Glu Thr Pro Ser Gln Val Met Tyr Val Ile
 385 390 395

<210> 59
 <211> 468
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 59
 Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
 1 5 10 15
 Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
 20 25 30
 Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Pro His Thr Ser Glu Phe Lys Gly
 35 40 45

342-3PCT.ST25.txt

Ala Ala Arg Val Ser Pro Ile Ser Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser
 50 55 60
 Lys Phe Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys
 65 70 75 80
 Ile Lys Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu
 85 90 95
 Phe Gly Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp
 100 105 110
 Leu Ile Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser
 115 120 125
 Ile Ser Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg
 130 135 140
 Val Phe Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile
 145 150 155 160
 Leu Asp Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Val Asp Val Val Tyr
 165 170 175
 Ile Phe Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His
 180 185 190
 Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu
 195 200 205
 Phe His Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser
 210 215 220
 Glu Asn Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr
 225 230 235 240
 Tyr Val Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg
 245 250 255
 Gln Ser Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp
 260 265 270
 Lys Lys His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Glu Arg
 275 280 285
 Ala Tyr Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile Met Ile
 290 295 300
 Asp Asp His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe Thr Lys
 305 310 315 320

342-3PCT.ST25.txt

Glu Val Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val Ala Ile
 325 330 335

His Cys Lys Gly Gly Thr Gly Tyr Val Arg Asp Leu Lys Ile Gln Ile
 340 345 350

Glu Met Glu Lys Lys Val Val Phe Ser Thr Ile Ser Leu Gly Lys Cys
 355 360 365

Ser Val Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile Leu Ile Asp Val Phe
 370 375 380

Asp Gly Pro Pro Leu Tyr Asp Asp Val Lys Val Gln Phe Phe Tyr Ser
 385 390 395 400

Asn Leu Pro Thr Tyr Tyr Asp Asn Cys Ser Phe Tyr Phe Trp Leu His
 405 410 415

Thr Ser Phe Ile Glu Asn Asn Arg Leu Tyr Leu Pro Lys Asn Glu Leu
 420 425 430

Asp Asn Leu His Lys Gln Lys Ala Arg Arg Ile Tyr Pro Ser Asp Phe
 435 440 445

Ala Val Glu Ile Leu Phe Gly Glu Lys Met Thr Ser Ser Asp Val Val
 450 455 460

Ala Gly Ser Asp
 465

<210> 60

<211> 470

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
 1 5 10 15

Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
 20 25 30

Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser Lys Phe
 35 40 45

Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys Ile Lys
 50 55 60

342-3PCT.ST25.txt

Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu Phe Gly
 65 70 75 80
 Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp Leu Ile
 85 90 95
 Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser Ile Ser
 100 105 110
 Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg Val Phe
 115 120 125
 Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile Leu Asp
 130 135 140
 Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr Ile Phe
 145 150 155 160
 Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His Leu Leu
 165 170 175
 Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu Phe His
 180 185 190
 Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser Glu Asn
 195 200 205
 Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr Tyr Val
 210 215 220
 Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg Gln Ser
 225 230 235 240
 Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp Lys Lys
 245 250 255
 His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Glu Arg Ala Tyr
 260 265 270
 Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile Met Ile Asp Asp
 275 280 285
 His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe Thr Lys Glu Val
 290 295 300
 Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val Ala Ile His Cys
 305 310 315 320
 Lys Gly Gly Thr Asp Arg Thr Gly Thr Met Val Cys Ala Phe Leu Ile
 325 330 335

342-3PCT.ST25.txt

Ala Ser Glu Ile Cys Ser Thr Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Tyr Phe Gly
 340 345 350

Glu Arg Arg Thr Asp Lys Thr His Ser Glu Lys Phe Gln Gly Val Glu
 355 360 365

Thr Pro Ser Val Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile Leu Ile Asp
 370 375 380

Val Phe Asp Gly Pro Pro Leu Tyr Asp Asp Val Lys Val Gln Phe Phe
 385 390 395 400

Tyr Ser Asn Leu Pro Thr Tyr Tyr Asp Asn Cys Ser Phe Tyr Phe Trp
 405 410 415

Leu His Thr Ser Phe Ile Glu Asn Asn Arg Leu Tyr Leu Pro Lys Asn
 420 425 430

Glu Leu Asp Asn Leu His Lys Gln Lys Ala Arg Arg Ile Tyr Pro Ser
 435 440 445

Asp Phe Ala Val Glu Ile Leu Phe Gly Glu Lys Met Thr Ser Ser Asp
 450 455 460

Val Val Ala Gly Ser Asp
 465 470

<210> 61
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 61

Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
 1 5 10 15

Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
 20 25 30

Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser Lys Phe
 35 40 45

Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys Ile Lys
 50 55 60

Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu Phe Gly
 65 70 75 80

342-3PCT.ST25.txt

Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp Leu Ile
 85 90 95
 Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser Ile Ser
 100 105 110
 Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg Val Phe
 115 120 125
 Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile Leu Asp
 130 135 140
 Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr Ile Phe
 145 150 155 160
 Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His Leu Leu
 165 170 175
 Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu Phe His
 180 185 190
 Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser Glu Asn
 195 200 205
 Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr Tyr Val
 210 215 220
 Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg Gln Ser
 225 230 235 240
 Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp Lys Lys
 245 250 255
 His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Glu Arg Ala Tyr
 260 265 270
 Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile Met Ile Asp Asp
 275 280 285
 His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe Thr Lys Glu Val
 290 295 300
 Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val Ala Ile His Cys
 305 310 315 320
 Lys Gly Gly Thr Gly Tyr Val Arg Asp Leu Lys Ile Gln Ile Glu Met
 325 330 335
 Glu Lys Lys Val Val Phe Ser Thr Ile Ser Leu Gly Lys Cys Ser Val
 340 345 350

342-3PCT.ST25.txt

Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile Leu Ile Asp Val Phe Asp Gly
 355 360 365

Pro Pro Leu Tyr Asp Asp Val Lys Val Gln Phe Phe Tyr Ser Asn Leu
 370 375 380

Pro Thr Tyr Tyr Asp Asn Cys Ser Phe Tyr Phe Trp Leu His Thr Ser
 385 390 395 400

Phe Ile Glu Asn Asn Arg Leu Tyr Leu Pro Lys Asn Glu Leu Asp Asn
 405 410 415

Leu His Lys Gln Lys Ala Arg Arg Ile Tyr Pro Ser Asp Phe Ala Val
 420 425 430

Glu Ile Leu Phe Gly Glu Lys Met Thr Ser Ser Asp Val Val Ala Gly
 435 440 445

Ser Asp
 450

<210> 62

<211> 1299

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 62
 cgcccttaga catggctcag atgtgcagcc acagtgcagct tctgaacatt tcttctcaga 60
 ctaagctctt acacacagtt gcagttgaaa gaaagaattg cttgacatgg ccacaggagc 120
 aggcagcttc ctgcagacat gacagtcaac gcaaactcat gtcactgtgg gcagacacat 180
 gtttgcaaag agactcagag ccaaacaagc aacttcaatg tgctttgccc aaattttacc 240
 attaggtaaa tcttccctcc tccaagaag aaagtggaga gagcatgagt cctcacatgg 300
 gaacttgaag tcagggaaat gaaggctcac caattatttg tgcattgggt taagttttcc 360
 ttgaaattaa gttcaggttt gtctttgtgt gtaccaatta atgacaagag gttagataga 420
 agtatgctag atggcaaaga gaaatatgtt ttgtgtcttc aattttgcta aaaataaccc 480
 agaacatgga taattcattt attaattgat tttggtaagc caagtcctat ttggagaaaa 540
 ttaatagttt ttctaaaaaa gaattttctc aatatcacct ggcttgataa catttttctc 600
 cttcgagttc ctttttctgg agtttaacaa acttgttctt tacaataga ttatattgac 660
 tacctctcac tgatgttatg atattagttt ctattgctta ctttgatttt ctaattttag 720
 gattcacaat ttagctggag aactattttt taacctgttg cacctaaaca tgattgagct 780
 agaagacagt ttaccatat gcatgcattt tctctgagtt atattttaaa atctatacat 840

342-3PCT.ST25.txt

```

ttctcctaaa tatggaggaa atcactggca tcaaatgccg gtctcagacg gaagacctaa 900
agcccatctt tggcctggag ctacttggct ttgtgacctg tggtagaggc taagtgtctt 960
gagtttgtgt tgcctctttt gtaaaatgag ggtttgactt aatcagtgat tttcatagct 1020
taaaatcttt ttgaagaaca gaactttttt taaaacaggt tagatgcaac catattatat 1080
aaaacagAAC agatacaagt agagctaact tgctaaagaa aggatggagg ctctgaagct 1140
gtgacttcat tatcccttaa tactgctatg tcctctgtag taccttagat ttctatggga 1200
catcgtttaa aaactattgt ttatgcgaga gccttgctaa tttcctaaaa attgtggata 1260
catcttttct cccatgtata attttctcac cttctattt 1299

```

<210> 63

<211> 405

<212> DNA

<213> Homo sapiens

```

<400> 63
gcacaaggcc tgctcttact ccaaaaagat ggacccaggt ccgaaggggc actgccactg 60
tggggggcat ggccatcttc caggtcactg cgggccaccc cctggccatg gccagggcc 120
ctgCGggcca cccccacca tgggtccagg ccctgCGggc caccctctgg ccatggcca 180
gggCCctgCG ggccaccccc ccaccatggg ccagggccct gCGggcctcc ccctggccat 240
ggccaggtc acccaccccc tgggtccacat cactgaggaa gtagaagaaa acaggacaca 300
agatggcaag cctgagagaa ttgcccagct gacctggaat gaggcctaaa ccacaatctt 360
ctcttcctaa taaacagcct cctagaggcc acattctatt ctgta 405

```

<210> 64

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

```

Met Asp Pro Gly Pro Lys Gly His Cys His Cys Gly Gly His Gly His
1      5      10      15
Pro Pro Gly His Cys Gly Pro Pro Pro Gly His Gly Pro Gly Pro Cys
20      25      30
Gly Pro Pro Pro Thr Met Val Gln Gly Pro Ala Gly His Pro Leu Ala
35      40      45

```

342-3PCT.ST25.txt

Met Ala Gln Gly Pro Ala Gly His Pro Pro Thr Met Val Gln Gly Pro
 50 55 60

Ala Gly Leu Pro Leu Ala Met Ala Gln Val Thr His Pro Leu Val His
 65 70 75 80

Ile Thr Glu Glu Val Glu Glu Asn Arg Thr Gln Asp Gly Lys Pro Glu
 85 90 95

Arg Ile Ala Gln Leu Thr Trp Asn Glu Ala
 100 105

<210> 65

<211> 71

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Met Ala Ile Leu Gln Val Thr Ala Gly His Pro Leu Ala Met Ala Gln
 1 5 10 15

Gly Pro Ala Gly His Pro Pro Pro Trp Ser Arg Ala Leu Arg Ala Thr
 20 25 30

Pro Trp Pro Trp Pro Arg Ala Leu Arg Ala Thr Pro Pro Pro Trp Ser
 35 40 45

Arg Ala Leu Arg Ala Ser Pro Trp Pro Trp Pro Arg Ser Pro Thr Pro
 50 55 60

Trp Ser Thr Ser Leu Arg Lys
 65 70

<210> 66

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<400> 66
 agacatggct cagatgtgca g

21

<210> 67

<211> 21

<212> DNA

342-3PCT.ST25.txt

<213> Künstliche Sequenz

<400> 67
ggaaattagc aaggctctcg c

21

<210> 68

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<400> 68
tcaggtattc cctgctctta c

21

<210> 69

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<400> 69
tgggcaattc tctcaggctt g

21

<210> 70

<211> 908

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 70
aaaattcggc acgaggccgg gctgtggtct agcataaagg cggagcccag aagaaggggc 60
ggggatatggg agaagcctcc ccacctgccc ccgcaaggcg gcatctgctg gtcctgctgc 120
tgctcctctc taccctggtg atccccctcg ctgcagctcc tatccatgat gctgacgccc 180
aagagagctc cttgggtctc acaggcctcc agagcctact ccaaggcttc agccgacttt 240
tcctgaaagg taacctgctt cggggcatag acagcttatt ctctgcccc atggacttcc 300
ggggcctccc tgggaactac caciaagagg agaaccagga gcaccagctg gggaacaaca 360
ccctctccag ccacctccag atcgacaaga tgaccgacaa caagacagga gaggtgctga 420
tctccgagaa tgtggtggca tccattcaac cagcggaggg gagcttcgag ggtgatttga 480
aggtacccag gatggaggag aaggaggccc tggtagccat ccagaaggcc acggacagct 540
tccacacaga actccatccc cgggtggcct tctggatcat taagctgcca cggcggagggt 600
cccaccagga tgccctggag ggcggccact ggctcagcga gaagcgacac cgcctgcagg 660

342-3PCT.ST25.txt

```

ccatccggga tggactccgc aaggggaccc acaaggacgt cctagaagag gggaccgaga 720
gctcctccca ctccaggctg tcccccgaa agaccactt actgtacatc ctcaggccct 780
ctcggcagct gtaggggtgg ggaccgggga gcacctgcct gtagcccca tcagaccctg 840
ccccaagcac catatggaaa taaagttctt tttacatct aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900
aaaaaaaaa 908

```

```

<210> 71
<211> 242
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 71
Met Gly Glu Ala Ser Pro Pro Ala Pro Ala Arg Arg His Leu Leu Val
1      5      10
Leu Leu Leu Leu Leu Ser Thr Leu Val Ile Pro Ser Ala Ala Ala Pro
20     25     30
Ile His Asp Ala Asp Ala Gln Glu Ser Ser Leu Gly Leu Thr Gly Leu
35     40     45
Gln Ser Leu Leu Gln Gly Phe Ser Arg Leu Phe Leu Lys Gly Asn Leu
50     55     60
Leu Arg Gly Ile Asp Ser Leu Phe Ser Ala Pro Met Asp Phe Arg Gly
65     70     75     80
Leu Pro Gly Asn Tyr His Lys Glu Glu Asn Gln Glu His Gln Leu Gly
85     90     95
Asn Asn Thr Leu Ser Ser His Leu Gln Ile Asp Lys Met Thr Asp Asn
100    105    110
Lys Thr Gly Glu Val Leu Ile Ser Glu Asn Val Val Ala Ser Ile Gln
115    120    125
Pro Ala Glu Gly Ser Phe Glu Gly Asp Leu Lys Val Pro Arg Met Glu
130    135    140
Glu Lys Glu Ala Leu Val Pro Ile Gln Lys Ala Thr Asp Ser Phe His
145    150    155    160
Thr Glu Leu His Pro Arg Val Ala Phe Trp Ile Ile Lys Leu Pro Arg
165    170    175

```


342-3PCT.ST25.txt
 Arg Arg Ser His Gln Asp Ala Leu Glu Gly Gly His Trp Leu Ser Glu
 180 185 190

Lys Arg His Arg Leu Gln Ala Ile Arg Asp Gly Leu Arg Lys Gly Thr
 195 200 205

His Lys Asp Val Leu Glu Glu Gly Thr Glu Ser Ser Ser His Ser Arg
 210 215 220

Leu Ser Pro Arg Lys Thr His Leu Leu Tyr Ile Leu Arg Pro Ser Arg
 225 230 235 240

Gln Leu

<210> 72

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<400> 72

ctcctatcca tgatgctgac g

21

<210> 73

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<400> 73

cctgaggatg tacagtaagt g

21

<210> 74

<211> 2987

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 74

tttccagcg aggtggtcat tcagagccta cacatctgtt ctgtatttta acccatggat 60
 gagaatattc attcaagcca agagagttaa aactaaacat ctttgctatt gcctctacag 120
 acccagaaag tatctttatg tcacatcttc ttttaaagga gcatttaaag atgaagttaa 180
 aaaggcagaa gaagcagtaa agattgctga atccatattg aaagaagcac aatcaaaagt 240
 aaaccagtgt gacagaacct ctttatcttc tgccaaggat gtattacaga gagctttgga 300

342-3PCT.ST25.txt

agatgtagaa gcaaagcaaa agaattcttaa agagaaacaa agagaattaa aaacagcaag	360
aacgctctcc ctgttctatg gagtgaacgt agaaaaccga agccaagctg gaatgttcat	420
ttacagtaat aaccgtttga tcaaaatgca tgaaaaagtg ggctcacagt tgaaactgaa	480
gtccttactt ggcgagggcg tggttggaat tgtaatatata cccttgaggg tcatggaacc	540
atcccataat aaacaggaat ttctcaatgt ccaagagtat aatcatctac taaaagtcac	600
gggacagtac ttggtccagt actgtaagga caccggcatc aataatagaa atttaacatt	660
gttttgcaat gaatttggat accagaatga catcgatgtg gagaaacctt taaattcttt	720
tcaatatcaa agaagacaag ccatgggtat ccattcatc atacaatgtg atctttgtct	780
taaatggaga gtcttgccctt cctctactaa ttatcaggaa aaagaatttt ttgacatttg	840
gatttgtgct aataatccca accgcttggg aaacagttgt catcaggtag aatgtctacc	900
ttccatccca ctgggcacca tgagcacaat atcaccatca aaaaatgaga aagagaagca	960
acttagagag tcggtcataa agtatcaaaa tagactggca gaacagcagc cacagcctca	1020
atttatacca gtggacgaaa tcaactgtcac ttccacctgc ctaacttcag cacataagga	1080
aaatacaaaa acccagaaaa tcaggctttt ggcgatgac ttgaagcatg aatctctttc	1140
atcctttgag ctttcagcga gccgtagagg acagaaaaga aacatagaag agacagactc	1200
tgatgtagag tatattttcag aaacaaaaat tatgaaaaag tctatggagg agaaaatgaa	1260
ctctcaacag cagagaattc cagtagctct gccagaaaat gtcaaactag ctgagagatc	1320
ccagagaagt cagattgcta atattaccac tgtctggaga gctcaaccaa ctgaagggtg	1380
cctgaagaat gccagggccg cttcttggga aatgaaaagg aagcagagtc tgaactttgt	1440
agaggaatgt aagggtattga ctgaagatga gaacacgagt gattcagata taatcctggt	1500
ttcagataaa agcaacactg atgtttcatt gaaacaagaa aaaaaggaaa ttcctctttt	1560
aaaccaagaa aaacaggagc tgtgcaatga tgttctagca atgaaaagaa gctcttcatt	1620
acctagctgg aaaagcttgc tcaatgtgcc gatggaagat gtgaatctaa gttctggaca	1680
catagccaga gtttctgtga gtggcagttg taaagttgct tcttcgccag cgtcttctca	1740
aagcacacct gtcaaggaaa cagtgaagaa actgaagtct aagttaaggg agattcttct	1800
gtattttttt cctgagcatc agctaccatc agaattggaa gaacctgcat taagttgtga	1860
gctggagcag tgcccagagc agatgaacaa aaagctgaaa atgtgtttca accagataca	1920
gaatacttac atggtccaat atgaaaaaaaa aataaagagg aaattgcagt ccattatcta	1980
tgattcaaat acaagaggaa tacataatga aatctctctg gggcaatgtg aaaataaaaag	2040
aaaaatctct gaggataagc tgaagaatct tcgtataaaa ctggcactat tgttgagaa	2100
actccaactg ggtggtccag aagggtgacct ggagcagact gacacttatt tagaagcttt	2160
gcttaaaagaa gataatcttc tcttcagaa caatttaaat aaagtaacta tagatgcaag	2220
acatagactc cctttagaaa aaaatgaaaa gacttcggaa aattaagtca gagatgggtat	2280
taccttttaa aaaatgctaa taagaaaatt ggaagattct tttaaaaatt tttctttttt	2340

342-3PCT.ST25.txt

```

gttggttgta ctgtaaagtc tattctgttt aacaataaga aataagaaat aatttttttc 2400
aaataagaaa attgtgtact ctagaaatgg agaccgattt acaatttatg tattccctaa 2460
tccaattatc taaatcttcc ttttctttca gaaatattaa taatatctag agttctctaa 2520
ttttcatgtg agctactgaa aaaaatgaaa atgtcactca agcttaactt ttgttattcc 2580
ttaaaagatt gttattgtaa ttttggttatt ccttaaaaac atttaaaagc agattttttc 2640
aaaatcgata tgtgaaggac tacagaatca cctcctcttg aagatattga aaaagaaaga 2700
cattatgccc tttctccact atagccaaca ctacgtcaag cagaaaatac aaatccccc 2760
aaaactttga gacatagctt atataatttt attatttagt catagtaaaa gaataaatct 2820
cctaagcata atatgtatac atattacaca tatgtaaaaa ttgttggttt acatttacat 2880
atacgtaaag aagtatgttt ttacactttt cttgataaag gttttttttt tgtttagaaa 2940
tgtctgaaac tttagacaaa aacagtaaaa catttaatat tcatttg 2987

```

<210> 75

<211> 735

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

```

Met Arg Ile Phe Ile Gln Ala Lys Arg Val Lys Thr Lys His Leu Cys
1      5      10      15
Tyr Cys Leu Tyr Arg Pro Arg Lys Tyr Leu Tyr Val Thr Ser Ser Phe
20      25      30
Lys Gly Ala Phe Lys Asp Glu Val Lys Lys Ala Glu Glu Ala Val Lys
35      40      45
Ile Ala Glu Ser Ile Leu Lys Glu Ala Gln Ile Lys Val Asn Gln Cys
50      55      60
Asp Arg Thr Ser Leu Ser Ser Ala Lys Asp Val Leu Gln Arg Ala Leu
65      70      75      80
Glu Asp Val Glu Ala Lys Gln Lys Asn Leu Lys Glu Lys Gln Arg Glu
85      90      95
Leu Lys Thr Ala Arg Thr Leu Ser Leu Phe Tyr Gly Val Asn Val Glu
100     105     110
Asn Arg Ser Gln Ala Gly Met Phe Ile Tyr Ser Asn Asn Arg Leu Ile
115     120     125

```

342-3PCT.ST25.txt

Lys Met His Glu Lys Val Gly Ser Gln Leu Lys Leu Lys Ser Leu Leu
 130 135 140

Gly Ala Gly Val Val Gly Ile Val Asn Ile Pro Leu Glu Val Met Glu
 145 150 155 160

Pro Ser His Asn Lys Gln Glu Phe Leu Asn Val Gln Glu Tyr Asn His
 165 170 175

Leu Leu Lys Val Met Gly Gln Tyr Leu Val Gln Tyr Cys Lys Asp Thr
 180 185 190

Gly Ile Asn Asn Arg Asn Leu Thr Leu Phe Cys Asn Glu Phe Gly Tyr
 195 200 205

Gln Asn Asp Ile Asp Val Glu Lys Pro Leu Asn Ser Phe Gln Tyr Gln
 210 215 220

Arg Arg Gln Ala Met Gly Ile Pro Phe Ile Ile Gln Cys Asp Leu Cys
 225 230 235 240

Leu Lys Trp Arg Val Leu Pro Ser Ser Thr Asn Tyr Gln Glu Lys Glu
 245 250 255

Phe Phe Asp Ile Trp Ile Cys Ala Asn Asn Pro Asn Arg Leu Glu Asn
 260 265 270

Ser Cys His Gln Val Glu Cys Leu Pro Ser Ile Pro Leu Gly Thr Met
 275 280 285

Ser Thr Ile Ser Pro Ser Lys Asn Glu Lys Glu Lys Gln Leu Arg Glu
 290 295 300

Ser Val Ile Lys Tyr Gln Asn Arg Leu Ala Glu Gln Gln Pro Gln Pro
 305 310 315 320

Gln Phe Ile Pro Val Asp Glu Ile Thr Val Thr Ser Thr Cys Leu Thr
 325 330 335

Ser Ala His Lys Glu Asn Thr Lys Thr Gln Lys Ile Arg Leu Leu Gly
 340 345 350

Asp Asp Leu Lys His Glu Ser Leu Ser Ser Phe Glu Leu Ser Ala Ser
 355 360 365

Arg Arg Gly Gln Lys Arg Asn Ile Glu Glu Thr Asp Ser Asp Val Glu
 370 375 380

Tyr Ile Ser Glu Thr Lys Ile Met Lys Lys Ser Met Glu Glu Lys Met
 385 390 395 400

342-3PCT.ST25.txt

Asn Ser Gln Gln Gln Arg Ile Pro Val Ala Leu Pro Glu Asn Val Lys
405 410 415

Leu Ala Glu Arg Ser Gln Arg Ser Gln Ile Ala Asn Ile Thr Thr Val
420 425 430

Trp Arg Ala Gln Pro Thr Glu Gly Cys Leu Lys Asn Ala Gln Ala Ala
435 440 445

Ser Trp Glu Met Lys Arg Lys Gln Ser Leu Asn Phe Val Glu Glu Cys
450 455 460

Lys Val Leu Thr Glu Asp Glu Asn Thr Ser Asp Ser Asp Ile Ile Leu
465 470 475 480

Val Ser Asp Lys Ser Asn Thr Asp Val Ser Leu Lys Gln Glu Lys Lys
485 490 495

Glu Ile Pro Leu Leu Asn Gln Glu Lys Gln Glu Leu Cys Asn Asp Val
500 505 510

Leu Ala Met Lys Arg Ser Ser Ser Leu Pro Ser Trp Lys Ser Leu Leu
515 520 525

Asn Val Pro Met Glu Asp Val Asn Leu Ser Ser Gly His Ile Ala Arg
530 535 540

Val Ser Val Ser Gly Ser Cys Lys Val Ala Ser Ser Pro Ala Ser Ser
545 550 555 560

Gln Ser Thr Pro Val Lys Glu Thr Val Arg Lys Leu Lys Ser Lys Leu
565 570 575

Arg Glu Ile Leu Leu Tyr Phe Phe Pro Glu His Gln Leu Pro Ser Glu
580 585 590

Leu Glu Glu Pro Ala Leu Ser Cys Glu Leu Glu Gln Cys Pro Glu Gln
595 600 605

Met Asn Lys Lys Leu Lys Met Cys Phe Asn Gln Ile Gln Asn Thr Tyr
610 615 620

Met Val Gln Tyr Glu Lys Lys Ile Lys Arg Lys Leu Gln Ser Ile Ile
625 630 635 640

Tyr Asp Ser Asn Thr Arg Gly Ile His Asn Glu Ile Ser Leu Gly Gln
645 650 655

Cys Glu Asn Lys Arg Lys Ile Ser Glu Asp Lys Leu Lys Asn Leu Arg
660 665 670

Ile Lys Leu Ala Leu Leu Leu Gln Lys Leu Gln Leu Gly Gly Pro Glu
 675 680 685

Gly Asp Leu Glu Gln Thr Asp Thr Tyr Leu Glu Ala Leu Leu Lys Glu
 690 695 700

Asp Asn Leu Leu Phe Gln Asn Asn Leu Asn Lys Val Thr Ile Asp Ala
 705 710 715 720

Arg His Arg Leu Pro Leu Glu Lys Asn Glu Lys Thr Ser Glu Asn
 725 730 735

<210> 76

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<400> 76
 ctgagtatca gctaccatca g

21

<210> 77

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<400> 77
 tctgtagtcc ttcacatatc g

21

<210> 78

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<400> 78
 ttttgtctat ggtgtaggac c

21

<210> 79

<211> 21

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

342-3PCT.ST25.txt

<400> 79
ggaatggcaa tgatgttaca g

21

<210> 80

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Met Ser Thr Val Lys Glu Gln Leu Ile Glu Lys Leu Ile Glu Asp Asp
1 5 10 15

Glu Asn Ser Gln
20

<210> 81

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser
1 5 10

<210> 82

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr
1 5 10

<210> 83

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

342-3PCT.ST25.txt

Gly Val Ala Gly Gln Asp Tyr Trp Ala Val Leu Ser Gly Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 84
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 84
 Ser Arg Glu Val Thr Thr Asn Ala Gln Arg
 1 5 10

<210> 85
 <211> 216
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 85
 tgctcttact ccaaaaagat ggacccaggg ccctgcgggc ctccccctgg ccatggccca 60
 ggtcacccac cccctggtcc acatcactga ggaagtagaa gaaaacagga cacaagatgg 120
 caagcctgag agaattgccc agctgacctg gaaggaggcc taaaccgcaa tattctcttc 180
 ctaataaaca gcctcctaga ggccacattc tattct 216

<210> 86
 <211> 227
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 86
 tgctcttact ccaaaaagat ggacccaggt ccgaaggggc actgccactg tggggggcat 60
 ggccatcctc caggtcaccc accccctggt ccacatcact gaggaagtag aagaaaacag 120
 gacacaagat ggcaagcctg agagaattgc ccagctgacc tggaatgagg cctaaaccac 180
 aatcttctct tcctaataaa cagcctccta gaggccacat tctattc 227

<210> 87
 <211> 261
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

342-3PCT.ST25.txt

<400> 87
 tgctcttact ccaaaaagat ggaccaggt ccgaaggggc actgccactg tggggggcat 60
 ggccatcctc caggtcactg cgggcctccc cctggccatg gccaggtca cccaccccct 120
 ggtccacatc actgaggaag tagaagaaaa caggacacaa gatggcaagc ctgagagaat 180
 tgcccagctg acctggaatg aggcctaaac cacaatcttc tcttcctaataaacagcctc 240
 ctagaggcca cattctattc t 261

<210> 88

<211> 327

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 88
 tgctcttact ccaaaaagat ggaccaggt ccgaaggggc actgccactg tggggggcat 60
 ggccatcctc caggtcactg cgggcacccc cccaccatg gtccagggcc ctgcggggcca 120
 cccccccacc atggtccagg gccctgcggg cctccccctg gccatggccc aggtcaccca 180
 ccccctggtc cacatcactg aggaagtaga agaaaacagg acacaagatg gcaagcctga 240
 gagaattgcc cagctgacct ggaatgaggc ctaaaccaca atcttctctt cctaataaac 300
 agcctcctag aggccacatt ctattct 327

<210> 89

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Leu Leu Leu Gln Lys Asp Gly Pro Arg Ala Leu Arg Ala Ser Pro Trp
 1 5 10 15

Pro Trp Pro Arg Ser Pro Thr Pro Trp Ser Thr Ser Leu Arg Lys
 20 25 30

<210> 90

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

342-3PCT.ST25.txt

<400> 90

Met Asp Pro Gly Pro Cys Gly Pro Pro Pro Gly His Gly Pro Gly His
 1 5 10 15

Pro Pro Pro Gly Pro His His
 20

<210> 91

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

Met Ala Gln Val Thr His Pro Leu Val His Ile Thr Glu Glu Val Glu
 1 5 10 15

Glu Asn Arg Thr Gln Asp Gly Lys Pro Glu Arg Ile Ala Gln Leu Thr
 20 25 30

Trp Lys Glu Ala
 35

<210> 92

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 92

Leu Leu Gln Lys Asp Gly Pro Arg Ser Glu Gly Ala Leu Pro Leu Trp
 1 5 10 15

Gly Ala Trp Pro Ser Ser Arg Ser Pro Thr Pro Trp Ser Thr Ser Leu
 20 25 30

Arg Lys

<210> 93

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

342-3PCT.ST25.txt

<400> 93

Met Asp Pro Gly Pro Lys Gly His Cys His Cys Gly Gly His Gly His
 1 5 10 15

Pro Pro Gly His Pro Pro Pro Gly Pro His His
 20 25

<210> 94-

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

Met Ala Ile Leu Gln Val Thr His Pro Leu Val His Ile Thr Glu Glu
 1 5 10 15

Val Glu Glu Asn Arg Thr Gln Asp Gly Lys Pro Glu Arg Ile Ala Gln
 20 25 30

Leu Thr Trp Asn Glu Ala
 35

<210> 95

<211> 46

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Leu Leu Leu Gln Lys Asp Gly Pro Arg Ser Glu Gly Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15

Trp Gly Ala Trp Pro Ser Ser Arg Ser Leu Arg Ala Ser Pro Trp Pro
 20 25 30

Trp Pro Arg Ser Pro Thr Pro Trp Ser Thr Ser Leu Arg Lys
 35 40 45

<210> 96

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo sapiens

342-3PCT.ST25.txt

<400> 96

Met Asp Pro Gly Pro Lys Gly His Cys His Cys Gly Gly His Gly His
 1 5 10 15

Pro Pro Gly His Cys Gly Pro Pro Pro Gly His Gly Pro Gly His Pro
 20 25 30

Pro Pro Gly Pro His His
 35

<210> 97

<211> 49

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

Met Ala Ile Leu Gln Val Thr Ala Gly Leu Pro Leu Ala Met Ala Gln
 1 5 10 15

Val Thr His Pro Leu Val His Ile Thr Glu Glu Val Glu Glu Asn Arg
 20 25 30

Thr Gln Asp Gly Lys Pro Glu Arg Ile Ala Gln Leu Thr Trp Asn Glu
 35 40 45

Ala

<210> 98

<211> 68

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

Leu Leu Leu Gln Lys Asp Gly Pro Arg Ser Glu Gly Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15

Trp Gly Ala Trp Pro Ser Ser Arg Ser Leu Arg Ala Thr Pro Pro Pro
 20 25 30

Trp Ser Arg Ala Leu Arg Ala Thr Pro Pro Pro Trp Ser Arg Ala Leu
 35 40 45

Arg Ala Ser Pro Trp Pro Trp Pro Arg Ser Pro Thr Pro Trp Ser Thr
 50 55 60

342-3PCT.ST25.txt

Ser Leu Arg Lys
65

<210> 99

<211> 60

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

Met Asp Pro Gly Pro Lys Gly His Cys His Cys Gly Gly His Gly His
1 5 10 15

Pro Pro Gly His Cys Gly Pro Pro Pro His His Gly Pro Gly Pro Cys
20 25 30

Gly Pro Pro Pro His His Gly Pro Gly Pro Cys Gly Pro Pro Pro Gly
35 40 45

His Gly Pro Gly His Pro Pro Pro Gly Pro His His
50 55 60

<210> 100

<211> 71

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 100

Met Ala Ile Leu Gln Val Thr Ala Gly His Pro Pro Thr Met Val Gln
1 5 10 15

Gly Pro Ala Gly His Pro Pro Thr Met Val Gln Gly Pro Ala Gly Leu
20 25 30

Pro Leu Ala Met Ala Gln Val Thr His Pro Leu Val His Ile Thr Glu
35 40 45

Glu Val Glu Glu Asn Arg Thr Gln Asp Gly Lys Pro Glu Arg Ile Ala
50 55 60

Gln Leu Thr Trp Asn Glu Ala
65 70

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.